

Aus der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prospektive zehnjährige Real-Life-Langzeitdaten systemischer
Auswirkungen einer schweren Psoriasis - insbesondere auf das kardi-
ovaskuläre System - innerhalb eines mit Systemtherapeutika
behandelten jungen Kollektivs

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Nicolas Antonio Hassemer
aus Mainz, Deutschland

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: (05.12.2023)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung und Ziele der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Definition der Psoriasis	4
2.2 Epidemiologie der Psoriasis	5
2.3 Klassifikationen der Psoriasis	7
2.4 Erkrankungsschweregrad der Psoriasis	8
2.5 Ätiologie und Risikofaktoren der Psoriasis	9
2.6 Pathogenese der Psoriasis	11
2.7 Diagnostik der Psoriasis	13
2.8 Therapie der Psoriasis	14
2.9 Komorbidität der Psoriasis	17
3 Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Patientenrekrutierung	23
3.3 Erstdiagnose und Behandlungsstatus	24
3.4 Untersuchungsablauf und -methoden	24
3.4.1 Anthropometrische Messungen	25
3.4.2 Blutdruck und Herzfrequenz	25
3.4.3 Elektrokardiogramm	25
3.4.4 Echokardiographie	26
3.4.5 Gefäßfunktion	26
3.4.6 Kardiopulmonaler Belastungstests – Spiroergometrie	28
3.4.7 Bodyplethysmographie	28
3.4.8 Ophthalmologische Untersuchung	29
3.4.9 Blutentnahme und Routineuntersuchung im Labor	29
3.5 Statistische Auswertung	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Stichprobencharakteristika	31
4.2 Deskriptive Charakteristika der Psoriasis-Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up	31
4.3 Deskriptive Charakteristika der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up	34

4.4	Gegenüberstellung der Stichprobencharakteristika von Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.....	36
4.4.1	Demografische Daten	36
4.4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	41
4.4.3	Komorbidität.....	42
4.4.4	Ergebnisse der apparativen Diagnostik	42
4.5	Lineare Regression: Baseline, Follow-up und Zehnjahresverlauf	46
4.5.1	Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse zum Baseline-Zeitpunkt... ..	47
4.5.2	Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse zum Follow-up-Zeitpunkt. ..	48
4.5.3	Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse im Zehnjahresverlauf.....	50
5	Diskussion	53
5.1	Anthropometrische Messung und Adipositas.....	53
5.2	Hypertonie und Diabetes mellitus	57
5.3	Atherosklerose	61
5.4	Kardiovaskuläre Erkrankung.....	63
5.5	Stärken und Schwächen der Studie:.....	64
5.6	Schlussfolgerung.....	65
6	Zusammenfassung.....	69
7	Literaturverzeichnis	71
8	Anhang	81
9	Danksagung.....	82
10	Tabellarischer Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	Ankle-Brachial-Index
Aix	Augmentationsindex
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALP	alkalische Phosphatase
AMP	antimikrobielles Peptid
APC	antigenpräsentierende Zelle
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body Surface Area
CAD	koronare Herzkrankheit
CIMT	carotis-intima-media-thickness
CK	Kreatinkinase
CKD	chronische Niereninsuffizienz
CLCI	Cumulative Life Course Impairment
CRP	C-reaktives-Protein
D.M.	Diabetes mellitus
DBD	diastolischer Blutdruck
DC	dendritische Zelle
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde
FMC	Flussvermittelte Vasokonstriktion
FMD	Flussvermittelte Vasodilatation
ft3	freies Trijodthyronin

ft4	freies Thyroxin
FU	Follow-up
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GWAS	Genomweite Assoziationsstudien
HBA1C	glykiertes Hämoglobin
HF	heart failure
HLA	humanes Leukozytenantigen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMID	immune mediated inflammatory disease
INR	International Normalized Ratio
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex
MI	Myokardinfarkt
NT-pro BNP	N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGA	Physician Global Assessment
PP	Pulsdruck
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsoNet	Psoriasis-Netzwerk
PSORS	Psoriasis-suszeptibilitätslocus
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RV	Residualvolumen

SBD	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SI	Steifigkeitsindex
SOP	standard operating procedures
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TLC	Totale Lungenkapazität
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TNF	Tumornekrose Faktor
TNI	Troponin I
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization
WHtR	Waist-to-Height Ratio

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese von Psoriasis auf zellulärer Ebene.....	13
Abbildung 2: Psoriasis. Comorbidities and key inflammatory.....	21
Abbildung 3: Altersunterschied in der Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	36
Abbildung 4: Veränderung des BMI (kg/m ²) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	37
Abbildung 5: Veränderung der WHtR in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	38
Abbildung 6: Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	39
Abbildung 7: Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	39
Abbildung 8: Veränderung des Pulsdrucks (mmHg) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	40
Abbildung 9: Veränderung der EF [%] in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	45
Abbildung 10: Veränderung der E/E´ in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	45
Abbildung 11: Veränderung des ABIs in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.	46
Abbildung 12: Überblick über den Studienablauf	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Psoriasis-Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.....	33
Tabelle 2: Charakteristika der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.....	35
Tabelle 3: Gegenüberstellung der demografischen Daten zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.....	40
Tabelle 4: Gegenüberstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up	41
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Komorbiditäten zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.....	42
Tabelle 6: Gegenüberstellung der apparativen Diagnostik zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.....	44
Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse zum Baseline-Zeitpunkt.....	48
Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse zum Follow-up.....	50
Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse im Zehnjahresverlauf.....	52

1 Einleitung und Ziele der Dissertation

Die Haut ist eines der größten Organe des Menschen und durch mannigfaltige Erkrankungen in einer Dysbalance. Die Medizin kennt über 2500 Dermatosen und damit zählt die Haut zu den am häufigsten erkrankten Organen (1).

Als Nahtstelle zwischen Körper und Umwelt bildet die Haut eine wichtige Schutzbarriere und stellt nicht zuletzt durch ihre lymphatische Funktion die erste Station der Immunabwehr dar. Schädliche Mikroorganismen und pathogene Erreger, die dennoch über die Haut in unseren Organismus eindringen können, werden in tieferen Hautschichten von Immunzellen detektiert und früh eliminiert. Die dabei aktivierten Lymphozyten führen zur Freisetzung diverser Botenstoffe, die Entzündungsprozesse begünstigen und verstärken (2). Dieser physiologische Schutzmechanismus bewahrt den menschlichen Organismus vor ernsthaften Erkrankungen, andererseits kann eine überschießende Immunreaktion leicht zu inflammatorischen Reaktionen wie Allergien und entzündliche Erkrankungen wie Psoriasis führen.

Nach heutigem Wissensstand ist Psoriasis eine Systemerkrankung, die sich als chronische systemische Entzündung durch noch nicht vollständig geklärte Pathomechanismen und additive Triggerfaktoren manifestiert (3). Ist dieser systemische Entzündungsprozess einmal aktiviert, führt die überschießende Immunreaktion zur vermehrten Zytokinsynthese und deren Freisetzung. Dabei werden einerseits weitere Immunzellen lokal aktiviert, was zur Aufrechterhaltung und Chronifizierung der Immunantwort führt. Andererseits können die freigesetzten Entzündungsmediatoren über die Blutbahn systemisch wirksam werden und zur systemischen Entzündung führen (vgl. Kapitel 2.6), worauf erhöhte Entzündungsmediatoren im zirkulierenden Blut hinweisen (4). Auch belegen epidemiologische Studien eine höhere Koexistenz von Komorbidität bei Psoriatikern, was überdies für eine systemische Interaktion der Entzündungsmediatoren spricht. Der genaue Pathomechanismus zwischen Psoriasis und Komorbidität ist bisher nicht vollständig geklärt (5). Bislang wird angenommen, dass vor allem die aus der Haut freigesetzten Entzündungsmediatoren - Tumornekrosefaktor (TNF)- α sowie Interleukin (IL) 17, 21, 23 - an diversen Entzündungsprozessen beteiligt sind und systemisch multiple Entzündungsherde etablieren (6). Aufgrund überlappender immunologischer Prozesse zwischen Komorbidität und Psoriasis zählt sie zu den sogenannten „Immune mediated inflammatory disorders“ (7). Die Psoriasis Arthritis (PsA) - eine chronisch rheumatische Gelenkentzündung - ist eine der häufigsten Begleiterkrankungen und wird bei jedem dritten Psoriatiker diagnostiziert (8). Weitere Komorbiditäten

sind vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Myokardinfarkt und Schlaganfall), Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa), arterielle Hypertonie sowie psychische Erkrankungen wie Depression (9). Die hier skizzierten Zusammenhänge von Psoriasis und ihrer Begleiterkrankungen, insbesondere des kardiovaskulären Systems, erfordern umfassendere und tieferreichende wissenschaftliche Klärung. Ergänzend ist der Einfluss einer langjährigen erfolgreichen Psoriasis-Behandlung auf das kardiovaskuläre System bei Psoriasis-Patienten abhängig von der Krankheitslast zu untersuchen.

In der vorliegenden empirischen Dissertation stehen kardiovaskuläre Komorbidität bei jungen Patienten - Mittelwert Baseline-Zeitpunkt: 37,8 Jahre - mit schwerer Psoriasis im Untersuchungsvordergrund. Bei einer schweren Psoriasis ist die kardiovaskuläre Mortalität um Faktor 3,04 gegenüber der gesunden Bevölkerung erhöht. Vor allem junge Psoriatiker betrifft diese erhöhte Mortalität und bedingt damit eine vielfach verkürzte Lebenserwartung (9, 10). Bereits im Kindesalter sind kardiovaskuläre Komorbidität wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder metabolisches Syndrom signifikant häufiger, so das Ergebnis einer großangelegten amerikanischen retrospektiven Studie mit knapp 30.000 Teilnehmern (11). Überdies zeigt eine schwedische Querschnittsstudie, dass junge Erwachsene (Median: 44 Jahre) mit schwerer Psoriasis häufiger Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln als ältere (12). Jüngste Studienergebnisse, die eine Verbesserung der systemischen Komorbidität im Rahmen der Behandlung der Psoriasis unter Biologikatherapie beobachten (4), zeigen, dass die Therapie mit Biologika kardioprotektive Effekte hat und kardiovaskuläre Komplikationen reduzieren kann. Im Rahmen der zielgerichteten Therapie mit Biologika belegen weitere Studien kardioprotektive Effekte und eine Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen (10, 13). Als zugrundeliegender Mechanismus wird eine gemeinsame Blockierung pathogener Zytokine bei Psoriasis und den koexistierenden kardiovaskulären Erkrankungen für höchstwahrscheinlich erachtet und in der aktuellen Literatur diskutiert (14). Kritiker dieser Annahmen geben zu bedenken, dass die bisher beobachteten kardioprotektiven Effekte gering und längere Beobachtungsstudien nötig seien, um gültige Schlussfolgerungen treffen zu können (4).

Die aktuellen Erkenntnisse provozieren die Frage, ob und inwiefern sich die Behandlung der Psoriasis auf Komorbidität überhaupt und insbesondere auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt. Diesbezüglich werden weltweit Real-Life-Daten - vorwiegend Langzeitdaten - gefordert, die bisher noch nicht zur Verfügung stehen.

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es deshalb, entsprechende Real-Life-Daten aus dem Patientenpool der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz über einen Zeitraum von zehn Jahren zu erheben und den Erfolg getroffener therapeutischer Maßnahmen über diesen zeitlichen Verlauf inklusive möglicher Komorbidität präzise zu prüfen. Hierzu wurden 25 Psoriatiker im Alter zwischen 28 und 44 Jahren mit schwerer Krankheitsaktivität aus der Psoriasis-Spezial-Sprechstunde der Hautklinik Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Seit mehr als zehn Jahren werden sie dort behandelt und wurden bereits 2010 in der Gutenberg-Psoriasis-Studie Phase I erstmalig und im Follow-up 2021 in der Phase II der Studie wiederholt untersucht. Die im Umfang größere Kontrollgruppe mit 100 „Nicht-Psoriatikern“ entstammen dem Patientenpool der Gutenberg-Gesundheitsstudie und ist im Hinblick auf Alter, Geschlecht sowie Komorbidität mit der oben genannten Psoriasis-Gruppe gematcht. Im Rahmen des zuvor angeführten Forschungsziels bestimmen nun folgende heuristisch relevante Analysefragen die angewandte Forschungsstrategie.

1. Lassen sich die in der Literatur genannte Komorbidität, insbesondere des kardiovaskulären Systems, bereits zum Baseline-Zeitpunkt (2010) in der Kohorte nachweisen und sind diese im Vergleich mit der Kontrollgruppe erhöht?
2. Inwiefern und in welchem Umfang hat sich die Prävalenz der Komorbidität und damit auch das kardiovaskuläre Risiko über den zehnjährigen Untersuchungsverlauf in der Kohorte verglichen mit der Kontrollgruppe verändert?
3. Sind präarteriosklerotische bzw. arteriosklerotische Veränderungen im Gefäßsystem in der Kohorte bzw. in der Kontrollgruppe innerhalb der Zeitreferenzen Baseline (2010) und Follow-up (2021) erkennbar?
4. Sind Veränderungen krankheitsspezifische Biomarker (wie WHtR, endotheliale Dysfunktion, CIMT, LVEDD, usw.), die auch Aussagen über das Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen erlauben, in den beiden Kohorten feststellbar?
5. Welche forschungsstrategischen, internistischen bzw. dermatologischen Konsequenzen lassen sich aus den gewonnenen Ergebnisse der Dissertation im Hinblick auf präventive Behandlungsmethoden interdisziplinär ableiten?

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition der Psoriasis

Psoriasis (griechisch: Krätze) ist eine entzündliche Systemerkrankung, die mit diversen Komorbiditäten assoziiert ist. Definiert ist sie als eine hyperkeratotische scharf begrenzte erythemato-squamöse Dermatose (15), die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als „chronische, nicht übertragbare, schmerzhafte, entstellende und zur Behinderung führende Erkrankung“ ohne Heilungschancen näher definiert wird (16, vgl. Seite 5). Bei der Psoriasis handelt es nicht nur um eine lokale, nur das Hautorgan betreffende Erkrankung, sondern um einen komplexen autoimmunologischen Entzündungsprozess, der zur systemischen Manifestation führen kann. Diverse Studien zeigen, dass Psoriasis aufgrund der systemischen Entzündung mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen assoziiert ist. Neben der möglichen arthritischen Komponente sind kardio-, zerebrovaskuläre Erkrankungen, metabolisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa als häufige Komorbidität zu erwähnen. Auch chronische Nieren-, Leber- und Augenerkrankungen sowie psychische Leiden sind mit der Psoriasis verbunden (14, 15, 17-20). Darüber hinaus wird aktuell der Zusammenhang zwischen dem gemeinsamem Auftreten von Psoriasis und Hidradenitis suppurativa (Akne inversa) untersucht. Erste Ergebnisse deuten auf eine Koprävalenz mit möglicher Exazerbation der jeweiligen Erstmanifestation hin (21-23).

Die Psoriasis zählt wie viele der Komorbiditäten zu den immune mediated inflammatory diseases (IMIDs). Diese heterogene Erkrankungsgruppe verfügt über gemeinsame ätiologische, immunologische, genetische und klinische Merkmale. Nach heutigem Forschungsstand kommt es infolge einer Dysregulation proinflammatorischer Zytokine - TNF- α , IL und Interferone (IFN) - zu deren Überproduktion und vermehrten Aktivierung ihrer Signaltransduktionswege. Die überschüssigen Zytokine und aktivierten Signalwege triggern Entzündungsprozesse und enden in organspezifischen Erkrankungen. Klinisch manifestieren sich IMIDs in unterschiedlichen Organen - bei Psoriasis ist es zunächst die Haut (= primäre IMID) - und in einem zeitlich differenten Krankheitsverlauf. Dabei zeigt sich eine hohe Variabilität in der klinischen Manifestation und im Schweregrad des Krankheitsbildes. Des Weiteren verstärken krankheitsüberlappende pathogene Mechanismen und vermehrte Zytokinfreisetzung die Ausbildung sog. sekundärer IMIDs. Entweder als Folge der oben genannten primären IMID oder anderer pathologischer Prozesse (7, 14, 24).

Aufgrund der genannten Komorbidität kommt es bei Psoriatikern zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Klinische Studien zeigen, dass auch bei jungen Patienten mit mittlerer bis schwerer Psoriasis das Risiko eines Herzinfarkts (auf das 3-fache) bzw. das Schlaganfallrisiko (auf das 1,5-fache) ansteigt. Die Herzinfarktmortalität erhöht sich sogar auf das 2,6-fache. Die Lebenserwartung reduziert sich zuweilen um mehr als 5 Jahre (10, 17, 25-27).

Nicht nur die Gefahr und Angst vor weiteren Organerkrankungen (IMIDs) beeinflussen die Lebensqualität der Psoriatiker negativ, sondern vor allem die für den Kranken spürbare Effloreszenz, die sich in brennender, juckender, stechender und schmerzhafter Symptomatik zeigt. Die erhabenen, silbrig schuppigen Effloreszenzen treten oft an typischen - meist leicht sichtbaren - Körperstellen, den sogenannten Prädilektionsstellen auf: Streckseiten der oberen und/oder unteren Extremitäten (Ellbogen, präpatellar), Capillitium, Lumbosakralregion und bei Kindern häufig in der Genito-Analregion. Zur Reduktion der Lebensqualität tragen zudem gesellschaftliche Stigmatisierung und Diskriminierung bei, die zum sozialen Ausschluss und emotionaler bzw. sozialer Belastung für den Kranken führt (14, 16, 28).

Zur begrifflichen Erfassung der skizzierten zahlreichen negativen Einflüsse und Lebensbeeinträchtigungen, denen Psoriatiker ausgesetzt sind, spricht die Dermatologie in ihrem multifaktoriellen Konstrukt von „kumulativer Beeinträchtigung im Lebensverlauf“ (CLCI) (29, 30). Dieses Konstrukt umfasst u.a. Faktoren wie Erkrankungsschweregrad, -dauer, -beginn, -verlauf, individuelle Resilienz, Coping und Komorbidität (30). Besonders bei schwerer und frühzeitiger Erkrankung können körperliche, emotionale, soziale Belastungen kumulieren und zu irreversiblen Schäden führen (30, 31). Der Faktor Komorbidität und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen verringern die Lebenserwartung bei Patienten mit Psoriasis und stellen aufgrund früher und längerer Beeinträchtigung eine extreme Belastung im Lebensverlauf dar (30). Auch wenn bisher kumulative Lebenszeitbelastungen retrospektiv nur schwer zu erfassen sind, ist es dennoch ausgesprochen wichtig eine effektive und frühzeitige Behandlung anzustreben, um einer Akkumulation vorzubeugen bzw. entgegenzuwirken (31).

2.2 Epidemiologie der Psoriasis

Psoriasis ist weltweit und geschlechtsspezifisch unterschiedlich verbreitet. Global sind aktuell annähernd 125 Millionen Menschen erkrankt (32). Dabei ist die weiße Bevölkerung mit einer Erkrankungsprävalenz zwischen 1 - 2,5% stärker betroffen, als Men-

schen asiatischer oder farbiger Herkunft. Einzelne indigene Völkergruppen sind oftmals krankheitsfrei, sodass weltweit annähernd von einer klaren Verteilungstendenz gesprochen werden kann (15).

Beide Geschlechter sind über den Globus verteilt gleich häufig von der Psoriasis betroffen. Unabhängig vom Geschlecht ist sie in jeder Altersstufe ausgeprägt (15). Quellen des „Global Report on Psoriasis“ verzeichnen eine zunehmende Krankheitshäufigkeit u.a. in den USA, China und mehreren europäischen Ländern wie Norwegen und Spanien. Auf der iberischen Halbinsel stieg die Prävalenz nach 1998 innerhalb von 15 Jahren von 1,43 auf 2,31%. In anderen Staaten zeigen sich ähnliche Raten (16). In Deutschland z.B. werden jährlich etwa 2 Millionen Menschen behandelt (10). Nach dem genannten Report stellen einzelne Studien ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 33 Jahren fest, andere Forschungen berichten von einer bimodalen Erkrankungsverteilung (16). Die Psoriasis vulgaris ist die häufigste Form und betrifft 80% der Psoriatiker und lässt sich in zwei Verlaufstypen klassifizieren: Typ I (early onset) und Typ II (late onset). Typ I wird durch einen akuten eruptiven Verlauf mit einem Erkrankungsgipfel vor allem in der 2.- 3. Lebensdekade charakterisiert. Typ II zeigt sich als chronisch-stabile Variante und manifestiert sich meistens in der 5.- 6. Lebensdekade. Die Psoriasis-Leitlinien berichten von einer positiven Familienanamnese, genetischen Assoziation zu HLA CW6/ HLA DR7 und einem schwereren Krankheitsverlauf im Typ I (9, 33, 34). Extrakutan manifestiert sich die Psoriasis vor allem an Nägeln und häufig damit assoziiert an den Gelenken. Die Nagelpsoriasis ist durch Tüpfel, psoriatische Ölflecken, Onycholyse und subunguale Hyperkeratose gekennzeichnet (15). Etwa die Hälfte aller Psoriatiker entwickeln eine Nagelpsoriasis, wobei die Zahl der Betroffenen auf bis zu 80% steigen kann, wenn diese zusätzlich an einer PsA erkrankt sind (33). Der „Global Report on Psoriasis“ stellt fest, dass Patienten mit Nagelpsoriasis an einer signifikant erhöhten Krankheitslast und unter stärkerer Beeinträchtigungen der Lebensqualität leiden (16).

Die Diagnose PsA wird mittlerweile bei etwa 30% der betroffenen Psoriatiker gestellt (35, 36). Diese erosive proliferierende Gelenkentzündung befällt vor allem die Hand-, Fuß- und Wirbelgelenke. Klinisch ist die PsA durch seronegative Rheumafaktoren, Enthesitis, Daktylitits und Ankylosen charakterisiert. Vor allem kommt es unter langjährigem chronischem Krankheitsverlauf zur Ausbildung einer PsA, wenngleich diese auch in seltenen Fällen ohne die typischen Hauteffloreszenzen auftreten kann (16).

2.3 Klassifikationen der Psoriasis

Die Psoriasis kann anhand unterschiedlicher Lokalisationen, Hauterscheinungen, Krankheitsverläufen und altersabhängigen Krankheitsbeginn klassifiziert werden (16). Die Psoriasis vulgaris - oder auch Plaque-Psoriasis genannt - ist der häufigste Phänotyp. Dieser zeigt sich als stabiler, chronischer Krankheitsverlauf an den typischen Prädispositionsstellen wie Ellenbogen, Knie, Rima ani oder behaartem Kopf (37). Scharf begrenzte schuppige Plaques können vereinzelt oder konfluierend über mehrere Jahre das gesamte Integument betreffen.

Die Psoriasis guttata verläuft akut exanthematisch mit disseminierten linsengroßen, schuppigen Maculae, die meist das ganze Integument befallen. Erstmanifestation ist häufig im Kindesalter nach Streptokokken-Infektion. Diese Form der Psoriasis kann in eine Plaque-Psoriasis übergehen oder aber nach erfolgreicher Fokussanierung sistieren (33).

Die Psoriasis pustulosa, die heute zu den autoinflammatorischen Erkrankungen zählt (37), wird in den sehr seltenen Typ Zumbusch (pustulosa generalisata) und den häufiger auftretenden Typ Königsbeck-Barber (pustulosa palmoplantaris) unterteilt (33, 38). Klinisch präsentiert sich die Psoriasis pustulosa generalisata durch eine akut einsetzende Erythrodermie mit sterilen gelben Pusteln. Starkes Krankheitsgefühl begleitet von Fieber, Leukozytose sowie Lymphadenopathie erfordern häufig eine akute Intervention (38, 39). Die Psoriasis pustulosa palmoplantaris hingegen verläuft deutlich milder und der Allgemeinzustand ist i.d.R. nicht reduziert. Hier beschränken sich die pustulösen Effloreszenzen auf Hand- und Fußinnenflächen (39).

Zu den seltenen Formen zählt die Psoriasis intertriginosa sowie inversa, die sich durch Effloreszenzen an großen Körperfalten (Axillen, Bauch-, Inguinalfalte, submammär) bzw. an Gelenkbeugen von den anderen Erkrankungsformen abgrenzen (9, 33). Angesichts der Vielzahl von Psoriasis-Entitäten gibt es unterschiedliche Therapiemöglichkeiten u.a. Systemtherapeutika. Allerdings sind viele dieser Systemtherapeutika nur für die Psoriasis vulgaris zugelassen, da Zulassungsstudien meist nur diesen Subtypen untersuchen, sodass bei den Subentitäten häufig ein Off-Label Use erforderlich wird. Wenige neuere Studien untersuchen auch Subtypen wie Psoriasis pustulosa palmoplantaris.

2.4 Erkrankungsschweregrad der Psoriasis

Im Allgemeinen sollte die Bestimmung des Erkrankungsschweregrads gemeinsam durch den Arzt und Patienten erfolgen. Denn das subjektive Krankheitsempfinden kann, insbesondere bei der Psoriasis, stark von der objektivierbaren körperlichen Symptomatik abweichen. Validierte Scores, die zur Ermittlung des Schweregrads eingesetzt werden, quantifizieren Hautsymptome und Einschränkungen der Lebensqualität, wodurch eine Schweregradbestimmung möglich wird. Um die individuell-subjektive Krankheitsschwere zu erfassen, empfehlen die Leitlinien weitere Einflussfaktoren zu berücksichtigen, wie etwa besondere Erkrankungslokalisation (Capillitium, Intimbereich), Symptomschwere, Juckreiz, Therapieerfolg, vergangene stationärer Maßnahmen und Intensität der Krankheitslast (10). Aktuell stehen mehr als 40 unterschiedliche Bestimmungsmethoden für die Quantifizierung der Krankheitslast zur Verfügung. Etabliert haben sich Scores wie „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI), „Body Surface Area“ (BSA) und „Physician Global Assessment“ (PGA), da diese auch in klinischen Studien angewandt werden. Dabei werden abhängig von der Rötung, Induration und Schuppung der Läsion sowie der befallenen Körperoberfläche spezifische Punktwerte ermittelt (16). Der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI) ist ein Score, der aus der Perspektive des Patienten die dermatologische Lebensqualität widerspiegelt und eine subjektive Einstufung des Schweregrades ermöglicht (10). Auswirkungen auf das persönliche geistige, funktionelle, körperliche und soziale Wohlbefinden können dadurch eher erfasst und zur Beurteilung herangezogen werden (16). Die Lebensqualität ist bei Psoriatikern wie bereits erwähnt durch diverse Faktoren erheblich eingeschränkt. Physisches und psychisches Befinden, soziale Diskriminierung im Alltag und am Arbeitsplatz, Komorbidität beeinflussen das Schweregradempfinden der Psoriatiker extrem (10). Eine reduzierte Lebensqualität erfasst der DLQI mit steigenden Punktwerten. Unabhängig vom BSA oder PASI führen hohe DLQI-Werte (>10) zu einem Therapieupgrade und die Betroffenen profitieren von einer frühzeitigen Systemtherapie.

In Abhängigkeit von der objektiven bzw. subjektiven Krankheitslast lässt sich die Psoriasis somit in eine milde bis mittelschwere bzw. schwere Psoriasis klassifizieren (40). Per Definition handelt es sich bei einem BSA, PASI oder DLQI ≤ 10 um eine milde bis mittelschwere, bei BSA, PASI oder DLQI Werten >10 um eine schwere Psoriasis (10). Die Bestimmung des Schweregrades hat enorme klinische Relevanz. Der Erkrankungsschweregrad bestimmt u.a. die unterschiedlichen Therapieoptionen. Erst bei einer mittelschweren bis schweren Psoriasis wird eine systemische Behandlung

empfohlen (10). Auch ermöglichen diese Scores über quantifizierte dynamische Werte das Therapieansprechen bzw. die Medikamentenwirksamkeit zu ermitteln und Therapieverläufe zu monitorieren (10).

Des Weiteren haben Studien einen positiven Zusammenhang zwischen dem Grad der Adipositas und dem Schweregrad der Psoriasis aufgedeckt. Auch legen diese Studien nahe, dass das Risiko für Diabetes und die Wahrscheinlichkeit einer Insulinresistenz mit dem Grad der Symptomschwere steigt (32). Demnach lässt sich annehmen, dass eine suffiziente Behandlung zur Reduktion des Schweregrades und gleichzeitig einen positiven Effekt auf die Komorbiditäten im Verlauf hat.

2.5 Ätiologie und Risikofaktoren der Psoriasis

Die Psoriasis ist - wie oben angedeutet - eine extrem komplexe multifaktorielle Erkrankung. Einerseits spielen genetische Prädispositionen und Umweltfaktoren eine signifikante Rolle, andererseits führt die Interaktion zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem zur T-Zell vermittelten Zytokinfreisetzung (9, 41).

Als genetische Störung, bei der multiple Gene interagieren, ist die Ausprägung der Krankheitsschwere auch von der genetischen Veranlagung der Patienten abhängig (42). Dies haben Familien- und Zwillingsstudien mit ausgeprägter familiärer Häufung bestätigt. Bei Kindern steigt das Erkrankungsrisiko auf bis zu 40% an, wenn jedes Elternpaar von Psoriasis betroffen ist. Allgemein wird angenommen, dass der Anteil der genetischen Prädisposition am Psoriasis-Risiko bei 60-70% liegt (9, 15). In den letzten beiden Dekaden deckten genomweite Assoziationsstudien (GWAS) eine Vielzahl prädisponierender Gene, sogenannte Suszeptibilitätsloci (PSORS), auf. Bisher sind 13 PSORS-Loci bekannt, wobei PSORS1 am besten beschrieben ist. PSORS1 liegt auf Chromosom 6p21 im MHC-Komplex und wird mit dem humanen Leukozytenantigen (HLA-Cw6) in Verbindung gebracht. Es ist das stärkste für die Entwicklung der Erkrankung assoziierte Gen. Bemerkenswerterweise haben GWAS diese Genpolymorphismen nicht nur bei Psoriatikern aufgedeckt, sondern auch in anderen entzündlichen Erkrankungen (15). Demnach gibt es z.B. bei rheumatoider Arthritis, entzündlicher Darmerkrankung oder Diabetes mellitus Typ I Überlappungen mit PSORS1. Und PSORS2 wird mit systemischem Lupus erythematodes und atopischer Dermatitis in Verbindung gebracht. Auch andere Suszeptibilitätsloci zeigen ähnliche Überschneidungen. Aufgrund dieser Erkenntnis kann bereits auf Genomebene und nicht erst auf der Stufe der überschüssig aktivierten Signaltransduktion pathogenetische Gemein-

samkeiten dieser Erkrankungen festgestellt werden (43). Diese Feststellung verdeutlicht zudem, wie wichtig eine frühzeitige interdisziplinäre Diagnostik im Hinblick auf Komorbidität ist. Denn eine frühe angemessene Behandlung reduziert die Komorbidität (42). Möglicherweise sind gemeinsame Therapieoptionen dann zu bevorzugen. So sind zum Beispiel bestimmte Biologika erfolgreich zugelassen bei Psoriasis vulgaris, PsA, entzündlichen Darmerkrankungen, Uveitis und Akne inversa. Aktuelle Studien werden hier in den nächsten Jahren sicherlich erweiterte Managementmöglichkeiten zeigen.

Bei genetisch vorbelasteten Individuen können Umweltbedingungen bzw. Umgebungsfaktoren den Krankheitsausbruch triggern bzw. zu einer Exazerbation der Psoriasis führen. Die Forschungsliteratur teilt diese Sachlage in eine exogene und endogene Faktorengruppe ein. Die exogene Gruppe umfasst Hauttraumata, Medikamente, Impfungen, Infektionen oder Lebensstil (41). Unspezifische Hauttraumata aufgrund mechanischer, chemischer, thermischer Reize können in den betroffenen Arealen zu Psoriasis führen. Dieser Effekt wird in der Dermatologie als Köbner-Phänomen bezeichnet. Eine medikamenteninduzierte Psoriasis wird häufig durch Interferone, ACE-Hemmer, β -Blocker, Lithium und weiteren Pharmazeutika ausgelöst (33). Meta-Analysen offenbaren überdies, dass ungesunder Lebensstil bzw. übermäßiger Alkohol- und Nikotinkonsum Psoriasis begünstigen (41). Lee et al. belegen in einer landesweiten Kohortenstudie eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer Psoriasis und einem ausgeprägtem Nikotinkonsum (44). Studien von Brenaut et al. bestätigen ferner einen Zusammenhang von erhöhtem Alkoholkonsum bei Psoriatikern im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (45). Auch korreliert Alkoholmissbrauch deutlich mit der Ausprägung und Schwere der Psoriasis sowie deren geringerem Behandlungserfolg (41). Zu den endogenen Risikofaktoren zählen u.a. psychischer Stress, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertension oder Dyslipidämie (41). Diese Erkrankungen triggern die Entstehung der Psoriasis, umgekehrt kann die Psoriasis diese Erkrankungen hervorrufen oder verstärken (vgl. Kapitel 2.9 Komorbidität).

Besonders ist darauf hinzuweisen, dass vor allem Kinder und Jugendliche mit Psoriasis im Vergleich zu gleichaltrig Gesunden einem signifikant höheren Risiko ausgesetzt sind, (Auto-)Immunerkrankung zu entwickeln (46). Diese Erkenntnis bestätigt auch die Forschungsgruppe von M. Augustin et al. in großangelegten epidemiologischen Studien. Hier zeigen Patienten mit juveniler Psoriasis bereits in jungen Jahren neben der typischen Komorbidität wie rheumatoide Arthritis oder Adipositas ein signifikant häufigeres Auftreten von Hypertonie, Diabetes mellitus oder Morbus Crohn (47).

Dies lässt sich aufgrund der genetischen Überlappung sowie der systemischen Entzündung mit vermehrter Zytokinfreisetzung begründen.

2.6 Pathogenese der Psoriasis

Wie bereits zuvor erwähnt, spielt die gestörte Interaktion zwischen dem angeboren und adaptiven Immunsystem eine zentrale Schlüsselrolle in der Pathogenese. Der genaue Mechanismus, der zur Aktivierung und gänzlichen Manifestation einer Psoriasis führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Jedoch werden exogene Triggerfaktoren (u.a. Medikamente, Infektionen, isomorphe Reize) als mögliche Auslöser in der Literatur diskutiert. Diese Faktoren können das angeborene Immunsystem aktivieren, woraufhin die hierdurch ausgelöste Chemotaxis zur Migration weiterer Immunzellen in die Epidermis führt (48, 49). Eine in Folge dessen entstehende Entzündungsreaktion beschränkt sich nicht nur auf die Epidermis, sondern kann über Zellinteraktionen/Zellkontakte auf die Dermis übergreifen. Dies geschieht, wenn durch Schädigung aktivierte Keratinozyten mit Zellen des erworbenen Immunsystems interagieren (48). So aktivieren Vertreter des angeboren Immunsystem (z.B. Keratinozyten oder neutrophile Granulozyten) nach ihrer eigenen Aktivierung spezifische T-Lymphozyten (adaptives Immunsystem). Durch positive Rückkopplungseffekte zwischen dem angeboren und erworbenen Immunsystem kommt es zu Chronifizierung und Verstärkung der ausgelösten Immunantwort (49). Charakteristisch zeigt sich die psoriatische Haut mit einer bis zu 40-fach erhöhten Proliferationsrate der Keratinozyten, einer unvollständigen Differenzierung und Überexpression antimikrobieller Peptide (AMPs) (15). AMPs zählen zur angeborenen Immunabwehr und werden in der aktuellen Literatur als mögliche Autoantigene besprochen. Die immunologische Erkennung und Präsentation der Autoantigene erfolgt über dendritische Zellen. Dieser Prozess ist von der genetischen Prädisposition der Patienten abhängig und wird mit dem HLA-Cw6-Genotyp assoziiert (49, 50). Nach derzeitigem Wissensstand zählen LL-37 (Cathelicidin), β -Defensin, Keratin 17, ADAMTSL5 sowie S100 Proteine zu den möglichen Autoantigenen (48, 50). Die aktivierten Keratinozyten kommunizieren nicht nur mit den T-Lymphozyten, sondern produzieren vielzählige AMPs. Produzierte AMPs sowie neutrophile Granulozyten aktivieren ihrerseits myeloische und plasmazytoide dendritische Zellen (DC), indem diese über unterschiedliche Mechanismen Autoantigene aufnehmen und anschließend auf der Zelloberfläche präsentieren (48). Das Antigen LL-37 z.B. bindet von zerstörten Hautzellen freigewordene DNS und als gebundener Komplex dockt es am

Toll-Like-Rezeptor (TLR) der DC an. Die somit aktivierten DC produzieren vorwiegend proinflammatorische Zytokine wie IFN- α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23. Die freigesetzten Zytokine bilden dann den Startpunkt des inflammatorischen circulus vitiosus. Denn IL-12 und 23 stimulieren naive T-Lymphozyten, die zur Programmierung und Aktivierung spezifischer T-Zellen den T-Helfer (Th) 1 und Th17-Zellen führen (14). Das IL-12 induziert „Priming“ und die Vermehrung der Th-1 Zellen. Die terminale Differenzierung der Th17-Zelle erfolgt im Wesentlichen durch IL-23. Jedoch benötigt die vollständige Differenzierung weitere Zytokine wie TNF- α , IL-1 und IL-6 (49). Die daraufhin voll ausgereiften T-Lymphozyten (Th1 und 17) produzieren ebenfalls wieder entzündungsfördernde Zytokine. So erfolgt die Sezernierung von TNF- α und IFN- γ durch Th1-Zellen, wohingegen die Freisetzung von IL-17A, IL-17F und IL-22 durch stimulierte Th17-Zellen ausgelöst wird (14). Jüngste Forschungsergebnisse zeigen, dass nicht nur Th17-Zellen, sondern auch Mastzellen und neutrophile Granulozyten IL-17 freisetzen und auf unterschiedliche Zielzellen wirken (49). So aktivieren die von den T-Lymphozyten ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine und vor allem das IL-17 weitere Keratinozyten in der Epidermis. Keratinozyten produzieren wiederum Zytokine, Chemokine und AMPs, sodass das adaptive Immunsystem weiter stimuliert wird (14, 50). Dieser positive Rückkopplungseffekt und die damit verbundene immunologische Dysregulation führen u.a. zur Akanthose. Akanthose entsteht durch eingewanderte dendritische Zellen, Makrophagen, T-Zellen, neutrophile Granulozyten sowie der Hyperproliferation von Keratinozyten in die Epidermis. Aufgrund der Zellmigration bildet sich der unverwechselbare, dicke, schuppige Psoriasis-Plaques (48, 51). Auch verdeutlicht die gegenseitige Zellaktivierung sehr gut, warum die ausgelöste Entzündungskaskade zur Aufrechterhaltung und Chronifizierung der Immunantwort führt. Neue Daten empirischer Beobachtungsstudien bestätigen, aufgrund der ausgezeichneten Wirksamkeit der Biologika, dass die TNF- α /IL-23/IL-17-Achse wie oben dargelegt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese übernimmt (52). Auch zeigen die beobachteten Patienten unter Therapie eine Verbesserung der systemischen Inflammation sowie eine abnehmende Symptomschwere der Komorbidität (50).

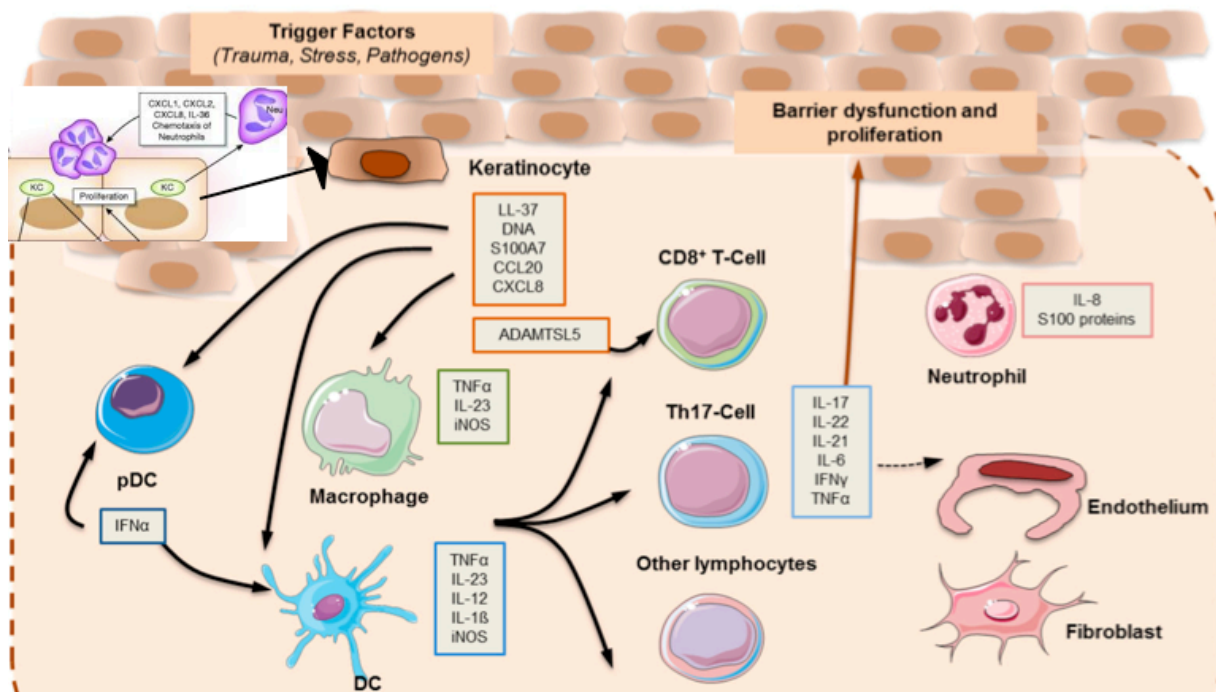


Abbildung 1: Pathogenese von Psoriasis auf zellulärer Ebene adaptiert nach "Psoriasis Pathogenesis and Treatment" und "The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis" (48, 50).

2.7 Diagnostik der Psoriasis

Die Diagnose Psoriasis erfolgt in aller Regel klinisch. Dadurch ist eine Biopsie mit histologischer Untersuchung zur Verifizierung bzw. Falsifizierung nur selten erforderlich. Die typische morphologische Grundeffloreszenz an den Prädilektionsstellen mit Juckreiz sowie eine Nagelbeteiligung sind wegweisend in der klinischen Diagnostik. Das „Auspitz-Phänomen“ kann zur Diagnosesicherung ausgelöst werden (9). Es umfasst drei Kratzphänomene, die bei der mechanischen Entfernung der Psoriasis-Schuppen entstehen. So ähneln abgekratzte Schuppenlamellen der Plaques Kerzenwachs, weswegen die Literatur dies als „Kerzenwachsphänomen“ beschreibt. Das „Phänomen des letzten Häutchens“ entsteht nach vollständiger Abschuppung der Plaques und die letzte Schicht der Epidermis zeigt sich als ein dünnes fragiles Häutchen. Darunter befindet sich die hyperämische entzündlich veränderte Dermis. Kratzt man mit einem Holzspatel auch dieses Häutchen ab, kommt es zu punktförmigen Kapillarblutungen, auch „Phänomen des blutigen Taus“ genannt.

Die körperliche Untersuchung erfolgt am vollständig entkleideten Patienten, um Prädilektionsorte wie Rima ani, Genitalbereich oder Fußnägel ausreichend beurteilen zu können (33, 53). Daneben liefert auch die Familien- und Medikamentenanamnese weitere wichtige Hinweise für den Dermatologen. So ist die Wahrscheinlichkeit angesichts

einer positiven Familienanamnese bzw. bei der Einnahme bestimmter Medikamente das Entstehungsrisiko einer Psoriasis deutlich erhöht (siehe Kapitel 2.5). Auch sind die mit der Psoriasis assoziierten Erkrankungen zu eruieren. Denn obwohl Psoriasis als komplexe Systemerkrankung bekannt ist, berichten Studien von unterdiagnostizierter Komorbidität im Erkrankungskollektiv (54). Villani et al. bilanzieren in ihrer Studie, dass bei etwa 10,1 - 15,5% der von Dermatologen betreuten Patienten mit Psoriasis an einer nicht diagnostizierten PsA leiden (55). Ebenfalls berichtet die WHO über eine Unterdiagnostizierung, die vor allem seitens der Hausärzte aufgrund mangelnder Kenntnisse des Psoriasis-Krankheitsbildes und möglicher therapeutischer Behandlungsoptionen bedingt wird. Diese Wissenslücken sind auf fehlende adäquate Schulungen bzw. geringe fachärztliche Unterstützung zurückzuführen (16).

Auch ist darauf zu achten, dass Untersuchungen auf Begleiterkrankung in regelmäßigen Zeitabständen stattfindet (16). Denn vor allem abhängig von der Krankheitsdauer und Krankheitsschwere kommt es zur Manifestation der Begleiterkrankungen (54). In Deutschland und andernorts existieren bereits einheitliche Schemata, die für das Screening entzündlicher, metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren genutzt werden. Durch die Verwendung einheitlicher Algorithmen sollen Begleiterkrankungen rechtzeitig diagnostiziert und einheitliche Behandlungsabläufe sichergestellt werden, um damit ein optimales Patientenmanagement zu erreichen (56).

2.8 Therapie der Psoriasis

Als chronische nicht heilbare Systemerkrankung fordert die Psoriasis eine meist lebenslange Behandlung. Ohne klar erkennbare Ursache bleibt der Schulmedizin nur eine symptomorientierte und Beschwerde mildernde Therapie. Aufgrund der Erkrankungskomplexität und systemischen Ausbreitung ist deshalb ein ganzheitlicher präventiver Ansatz in der Patientenversorgung anzustreben (16). Obwohl sich die Versorgungsqualität in den letzten Jahren erheblich verbesserte, Psoriasis-Patienten regelmäßig von Dermatologen betreut werden (57), postulieren die Leitlinien, dass die Lebensqualität der Patienten nach wie vor reduziert und die Krankheitschwere und damit Krankheitslast immer noch zu hoch ist (10). Dieser Befund wirft die Frage auf, ob die missliche Lage auf eine insuffiziente Behandlung mit ineffektiven Therapieverfahren zurückzuführen ist (10). Um dieser Ineffizienz entgegenzuwirken, haben sich in der letzten Dekade engagierte Dermatologen zusammengetan und regionale Versorgungsnetzwerke wie das Psoriasis-Netzwerk (PsoNet) gegründet (57). Dadurch sollen

die in den Leitlinien publizierten evidenzbasierten Therapiealgorithmen mit definierten Therapiezielen noch erfolgreicher umgesetzt werden (10, 57). Eine vollständige kutane Remission und Eindämmung der immunologisch vermittelten Inflammation ist als idealer Therapieerfolge anzusehen, wobei nicht alle Patienten diesen Zustand erreichen. Neuere Studien zielen anhand einer frühzeitigen potentiellen systemischen Therapie nach Auftreten erster Symptome auf eine „disease modification“ ab. Der PASI 75, d.h. eine 75%ige Reduktion zum Ausgangswert, gilt als allgemeingültiges Therapieziel und ist heute mindestens die geforderte Therapieerfolgsquote. Nach Ende der Induktionsphase ist der Therapieerfolg zu überprüfen und gegebenenfalls - bei nicht erreichtem Mindestziel - die Behandlung entsprechend anzupassen. Diese gestaltet sich je nach Medikament unterschiedlich z.B. durch Dosiserhöhung, Medikamentenwechsel, Einleitung einer Kombinationstherapie oder als Off-Label Use in einer Intervallverkürzung (10, 53). Damit die Therapieziele zu erreichen sind, werden unterschiedliche Behandlungskonzepte angewandt, die in Abhängigkeit des Schweregrads, der klinischen Erscheinungsform (Subtypen) oder Komorbidität die Basistherapie erweitern. Demnach kann eine topische, Licht- und/oder Systemtherapie die Basistherapie ergänzen und vom Schweregrad unabhängig eine Klimatherapie bzw. psychosoziale Therapie das Patientenwohlsein optimieren. Die aus wirkstofffreien Salben und keratolytischen Cremes (Salicylsäure sowie Urea) bestehende Basistherapie ist bei allen Psoriasis-Patienten indiziert und lässt sich bei einer leichten Psoriasis (PASI<10) mit topisch wirksamen Medikamenten ergänzen. Zur topischen Therapie zählen Vitamin D3-Analoga, Glucocorticoide, Calcineurin-Inhibitoren, Retinoide oder Teerderivate (10, 53). Eine mittelschwere bis schwere Psoriasis muss systemisch mit Immunsuppressiva wie Methotrexat und Cyclosporin sowie Retinoiden, Fumarsäureestern oder Biologika behandelt werden (10). Biologika haben die Behandlung herausragend revolutioniert und ermöglichen nun, schwerste Verlaufsformen bereits als Firstline-Therapie zu behandeln (53). So verbessern Biologika in der Induktionsphase bei einer Vielzahl der behandelten Patienten die PASI-Ausgangswerte um 90 - 100% (PASI 90, PASI 100) (50). Die in der Therapie bisher eingesetzten Biologika sind Zytokin-Antagonisten, die als monoklonale Antikörper entweder die Zielstrukturen direkt binden oder als Rezeptorfusionsprotein agieren und damit eine Signalweiterleitung verhindern. Wie in der Pathogenese beschrieben, bildet die TNF- α /IL-23/IL-17 Achse zentrale Angriffspunkte der Antikörpertherapie. Denn eine zielgerichtete Blockierung spezifischer Entzündungsmediatoren unterbricht die Entzündungskaskade und die Chronifizierung wird damit aufgehoben (48, 53).

In Abhängigkeit der Zytokinbindung und darauffolgender Inhibition gruppieren sich die Biologika in TNF- α , IL-23- und IL-17-Antagonisten. TNF- α -Antagonisten bilden die erste Generation der Biologika und werden seit knapp 20 Jahren eingesetzt. Zur Gruppe zählen Adalimumab, Cetrolizumab, Golimumab, Infliximab und Etanercept. Letztgenanntes war das erste für die Therapie der Psoriasis zugelassene Biologikum (48). Die beiden Biologika Cetrolizumab und Golimumab werden vorwiegend bei der PsA eingesetzt. Eine weitere Besonderheit hat Cetrolizumab, da es aufgrund fehlender Fc-Bindungsstelle die Plazenta nicht passiert und somit in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann (53). Die Gruppe der IL-23-Antikörper lässt sich in zwei Untergruppen aufteilen. Denn als Dimer setzt sich Zytokin IL-23 aus der p40 und p19 Untereinheit zusammen. Die jeweilige Untereinheit dient als zentrale Bindungsstelle der Biologika. Aber nicht nur IL-23, sondern auch IL-12 besitzt eine p40 Untereinheit. Demnach bildet Ustekinumab als IL-12/23 Antikörper eine der beiden Untergruppen und blockiert somit die Wirkung der IL12 und 23. Dadurch bleibt, wie in der Pathogenese erklärt, die Aktivierung der T-Zellen (Th1 und Th17) aus. Mittlerweile wird der IL-12 Untereinheit weniger Bedeutung zugeschrieben (52). Die andere Untereinheit P19 ist einzigartig und bisher nur bei dem IL-23 nachgewiesen (58). So bilden Guselkumab, Tildrakizumab und Risankizumab die andere Untergruppe und hemmen selektiv p19 (48). Die letzte Gruppe umfasst Ixekizumab, Secukinumab, Brodalumab und das neu zugelassene Bimekizumab. Die ersten beiden Biologika binden IL-17 direkt im Gewebe, wohingegen Brodalumab den IL-17-Rezeptor blockiert (53). Bimekizumab bindet gleichzeitig die IL-Untereinheiten 17A und 17 F. Aufgrund dieser dualen Blockierung weist Bimekizumab in klinischen Studien einzigartige Wirkeffekte auf (59). Dadurch können freie IL-17 Moleküle nicht mehr an den Rezeptor docken und die Signaltransduktion bleibt aus (53). Damit ist der beschriebene inflammatorische circulus vitiosus (vgl. Kapitel 2.6) unterbrochen und die Produktion proinflammatorischer Zytokine bleibt aus. Insgesamt zeigten 30 - 40% der Patienten mit einer mittelschweren Psoriasis eine vollständige Auflösung der Hautläsionen unter Biologika (50). Biologika interagieren nicht mit Arzneimitteln, was neben der ausgezeichneten Wirksamkeit ein weiterer Behandlungsvorteil ist (53). Auch sind die Nebenwirkungen bzw. Unverträglichkeiten aufgrund hoher Spezifität und Affinität der Antikörper deutlich geringer im Vergleich zu klassischen Systemtherapeutika. Vergleicht man die 3 Wirkstoffklassen untereinander, so haben die Biologika der Klasse Anti-IL12/23 und Anti-IL-17 die beste Verträglichkeit mit der längsten Halbwertszeit. Demgegenüber zeigen TNF- α -Antikörper ein vielseitiges Nebenwirkungspotential. TNF- α ist als multifunktionaler

Mediator ausgiebig an Entzündungsprozessen beteiligt. Seine Blockierung kann eine Tuberkulose reaktivieren oder z.B. „lupus like syndrome“, interstitielle Pneumonie, „paradoxe Psoriasis“ sowie verschiedenste Neuropathien hervorrufen (53).

Die Antagonisierung des IL-17 führt in seltenen Fällen zu einer Neutropenie oder oralen bzw. genitalen Candida-Infektion. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) geboten, denn eine Behandlung mit Anti-IL-17 wird mit einer möglichen Verschlimmerung der CED assoziiert (60). Jedoch ist das Risiko unter Anti-IL-17 Therapie eine CED zu entwickeln, nicht erhöht (61). Abhängig von der Anwendungsdauer kann das Immunsystem sogar eigene Antikörper gegen die Biologika, sogenannte „anti-drug-antibodies“, entwickeln und zum Wirkverlust führen. Um den Psoriasis-Patienten auf die immunmodulierenden Wirkung optimal vorzubereiten, gilt es vor jedem Therapiebeginn chronische Infektionen unbedingt auszuschließen, den Impfstatus aufzufrischen und auf den neuesten Stand zu bringen (53). Überdies hat sich in jüngster Zeit das Therapiespektrum der mittelschweren bis schweren Psoriasis durch Phosphodiesterase-4-Hemmer (Apremilast) und Januskinase (JAK)-Inhibitoren deutlich erweitert. Diese Wirkstoffe können, im Gegensatz zur notwendigen subkutanen oder intravenösen Applikation der Biologika, oral verabreicht werden (62) und Apremilast zeigt in klinischen Untersuchungen bisher eine gute Wirksamkeit (63). JAK-Inhibitoren wie Upadacitinib und Tofacitinib sind aktuell für die PsA zugelassen (64). Diese inhibieren auf intrazellulärer Ebene die Signaltransduktion und unterbinden somit die Produktion von Zytokinen sowie Zellproliferation (65). Tofacitinib und Upadacitinib erzielen ähnlich gute Behandlungserfolge wie die obengenannten Biologika (64). Ein dritter Anwärter auf Zulassung ist Deucravacitinib, der in Phase III der Arzneimittenzulassung eine deutlich stärkere PASI Reduzierung erreicht als Apremilast (65).

2.9 Komorbidität der Psoriasis

Als chronische immunvermittelte Systemerkrankung mit dysregulierter Immunantwort und übermäßiger Zytokinfreisetzung fördert Psoriasis die Entstehung weiterer Erkrankungen. So ist z.B. die Gruppe der IL-17 nicht nur in der Haut wirksam und treibt dort den Entzündungsprozess an, sondern wirkt auch auf Zellen der peripheren Gelenke und der Wirbelsäule (13, 14). Die daraufhin oft entstehende entzündliche, destruierende Gelenkerkrankung (Psoriasis Arthritis, PsA) zählt zu der frühesten erkannten Komorbidität der Psoriasis. Es ist anzumerken, dass aktuell vermehrt darüber

diskutiert wird, ob die PsA eine eigenständige Form der Psoriasis ist und nicht nur eine Begleiterkrankung. In den meisten Fällen entwickelt sich die PsA jedoch erst nach der dermalen Manifestation. Mit wenigen Ausnahmen treten Psoriasis und PsA gleichzeitig auf. Sehr selten zeigt sich eine PsA vor einer erkennbaren Hautsymptomatik (66). Obwohl auf die genannte Komorbidität in Publikationen schon seit mehreren Dekaden hingewiesen wird, ist die Zahl der nicht oder zu spät diagnostizierten PsA-Fälle in der Praxis immer noch überraschend hoch (67, vgl. Kapitel 2.7). In der Pathogenese der PsA sind ebenfalls diverse proinflammatorische Zytokine involviert. Vor allem TNF- α , IL-6/17/21/22 und 23 sind „Keyplayer“ bei der Entstehung von Gelenksentzündungen (68). Neben anderen Forschern bestätigen Frischknecht et al., dass das mit übermäßiger Zytokinexpression gestörte Immunsystem ein entscheidender Entstehungsfaktor für Psoriasis und PsA darstellt (69). Eine frühzeitige Diagnose und wirksame Therapie der PsA ist unter diesen Umständen von höchster Wichtigkeit, denn nachweislich finden sich bei über 47% der Betroffenen zwei Jahre nach ihrer Erkrankung erosiv-destruktive Veränderungen im muskuloskeletalen System (10). Mittlerweile stehen in den 3 Hauptklassen der Biologika mehrere Behandlungsoptionen für die Psoriasisarthritis zur Verfügung. Vor allem die moderne Generation (IL-23p19) ist aufgrund reduzierter Nebenwirkungen und gutem Sicherheitsprofil von besonderer Bedeutung (70). So werden zur Behandlung v.a. Ustekinumab, Guselkumab, Secukinumab sowie Ixekizumab eingesetzt (70, 71).

Neben der PsA sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen als besonders auffallende Komorbidität festzustellen. Zahlreiche epidemiologische Studien und Metaanalysen der letzten Dekade belegen in diesem Zusammenhang, dass Psoriasis ein unabhängiger Risikofaktor myokardialer Infarkte darstellt. Unabhängig von den klassischen Risikofaktoren wie Alkohol, Nikotin, Hypertonie oder Dyslipidämie steigt, insbesondere bei jungen Psoriatikern, das Risiko für Infarkte (17, 19). Liegt bereits eine schwere Psoriasis vor, erhöht sich zusätzlich das Risiko schwerer kardialer Ereignisse (MACE) wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod um 6,2%. Psoriasis assoziierte kardiovaskuläre Morbidität steigt zudem abhängig von Schwere und Dauer der Dermatose (72).

Ätiologisch unterliegen kardio- bzw. zerebrovaskuläre Erkrankungen der Atherosklerose. Pathophysiologisch ist diese eine komplexe Systemerkrankung mit starker Zellproliferation sowie Entzündungsreaktionen und kann insofern im Zusammenhang mit Psoriasis stehen (73). Jedoch ist der genaue pathogenetische Zusammenhang zwischen Psoriasis und kardiovaskulären Erkrankungen nicht gänzlich geklärt. Allerdings

postuliert die Theorie des „psoriatischen Marsches“ einen möglichen Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern. Diese erhält in der aktuellen Forschung mehr und mehr Zustimmung und wird mittlerweile in einem Tierversuch bekräftigt (74). Psoriasis gilt aufgrund der Freisetzung dermalen Zytokine als möglicher Initiator systemischer Entzündungen. Gelangen diese in die Blutbahn verursachen sie eine systemische Entzündung und führen zur Insulinresistenz. Wiederum entsteht durch letztgenannte eine endotheliale Dysfunktion, die somit den Grundstein für die Entwicklung einer Atherosklerose legt (17). Neuere Untersuchungsmethoden mit 18-Fluordeoxyglucose Positron Emission Tomographie/ Computertomographie (FDG PET/CT) weisen bei Psoriatikern erhöhte subkutane, artikuläre, vaskuläre sowie hepatische Entzündungsniveaus nach und bestätigen damit die Hypothese der systemischen Inflammation (14). Auch deckten weitere bildgebende Verfahren bei Psoriasis-Patienten atherosklerotische Veränderungen der Karotiden (Intima-Media-Verdickung), Herzkrankgefäße und der peripheren Arterien (positiver Ankel-brachial-Index/erhöhte arterielle Steifheit) auf (72). Wie bereits angedeutet, spielt die Entzündung in der Pathogenese der Atherosklerose eine entscheidende Rolle und wird in der Literatur als deren zentraler Indikator angesehen (75). Patienten mit ischämischer Herzerkrankung bzw. Atherosklerose haben ein ähnliches Zytokinprofil wie Psoriatiker. So ergaben periphere Blutanalysen der Atherosklerose-Patienten vor allem eine Erhöhung der IL-6/8/17, TNF- α , und IL-1 β . Abgesehen von der gemeinsamen Beteiligung der proinflammatorischen Zytokine, sind jedoch zugrundeliegende Mechanismen der gemeinsamen Krankheitsentstehung nicht vollständig geklärt (17, 19).

Neben der Psoriasis führt auch Adipositas zur systemischen Entzündung (74). Denn das viszerale Fettgewebe produziert als eines der größten endokrinen Organe unseres Körpers verschiedene Adipokine und Entzündungsmediatoren. Somit ist Fettleibigkeit mit einer dysregulierten Expression von TNF- α , IL-1 β , IL-6, Adiponectin sowie Leptin assoziiert und führt letztendlich zu metabolischen Störungen und Insulinresistenz (75). Neben der entzündungsfördernden Aktivität der Adipozyten ist Adipositas als unabhängiger Auslöser- bzw. Triggerfaktor einer bestehenden Psoriasis mittlerweile anerkannt. Mit zunehmenden Body-Mass-Index (BMI) adipöser Patienten nimmt Ausprägung und Schwere des Krankheitsverlaufs zu. Der Behandlungserfolg bei hochgradig adipösen Patienten ist im Vergleich zu normgewichtigen Psoriatikern deshalb reduziert. Unterschiedliche Patientenregister wie „PSOLAR“ oder „PsoBest“ zeigen, dass fast die Hälfte der Patienten (bis zu 48,2%) bereits zu Beginn der Therapieeinleitung adipös sind und deshalb ein begrenzter Therapieerfolg zu erwarten ist, da

Systemtherapeutika in der Regel schlechter ansprechen (67). Vice versa führt die Psoriasis als Systemerkrankung zur Adipositas, denn die freigesetzten Zytokine der Haut aktivieren wiederum Adipozyten. Ebenso ist die kontinuierliche Mikroinflammation der Adipositas als weiterer Risikofaktor kardiovaskulärer sowie metabolischer Erkrankungen anzunehmen (67).

Das metabolische Syndrom umfasst als Symptomenkomplex die Erkrankungen: Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie und Glukoseintoleranz (76). Diese entstehen in erster Linie durch eine Insulinresistenz, die wiederum von inflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-6) bzw. Adipokinen (Leptin, Resistin) abhängt (76). Der Zusammenhang zwischen Psoriasis und metabolischen Syndrom wird seit mehr als einem Jahrzehnt ausführlich beschrieben und diskutiert. Zahlreiche Studien und Datenauswertungen offenbaren, dass Psoriasis als unabhängiger Faktor bei der Entwicklung des metabolischen Syndroms anzusehen ist (77) und bei Psoriatiker doppelt so häufig vorkommt wie bei Nicht-Psoriatikern (78). Bereits bei juveniler Psoriasis ist die Inzidenz des metabolischen Syndroms nachweislich erhöht (11, 47). Dadurch steigt die systemische Entzündungslast schon im Kindes- und Jugendalter und der Grundstein kardiovaskulärer Erkrankungen ist gesetzt.

Aber nicht nur der „psoriatische Marsch“ führt zur Komorbidität, sondern auch der Formenkreis der IMIDs erhöht das Risiko für weitere Begleiterkrankungen beachtlich. Denn wie weiter oben beschrieben (vgl. Kapitel 2.1) ist diese heterogene Erkrankungsgruppe durch genetische sowie immunologische Überschneidungen gekennzeichnet. Aufgrund der gleichen bzw. ähnlichen pathophysiologischen Mechanismen entwickeln Patienten häufig - neben der primären IMID - weitere immunmedierte Erkrankungen. Epidemiologische Studien belegen dies und zeigen, dass Patienten mit Psoriasis, PsA, Uveitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder rheumatoiden Arthritis ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine weitere Erkrankung aus diesem Formenkreis zu entwickeln (7).

Folgendes Schaubild fasst die krankheitsrelevanten Zytokine zusammen:

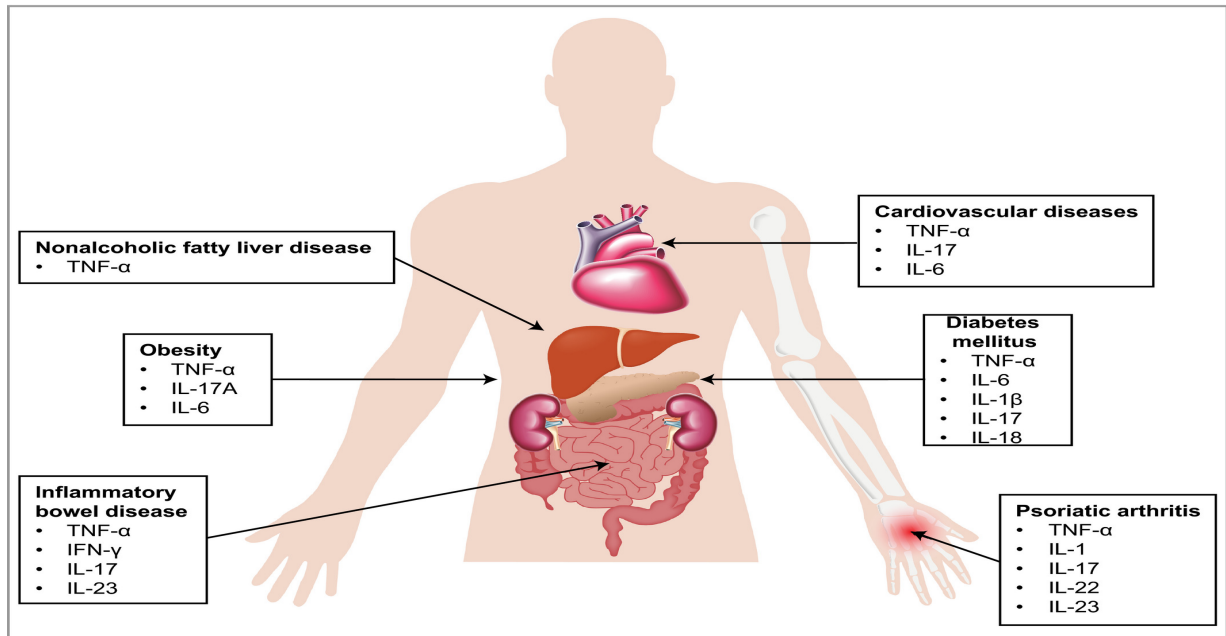


Abbildung 2: Psoriasis. Comorbidities and key inflammatory (14).

Dermatologische und immunologische Forschungen der letzten Jahre zeigen, dass die Differenzierung der Th1- und Th17-Zellen sowie deren Zytokinfreisetzung in der Pathogenese der Psoriasis sowie in anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen von enormer Relevanz sind (49). Neuere Behandlungsstrategien in Verbindung mit zielgerichteten Biologika provozieren die Frage, ob und inwiefern sich die Behandlung der Psoriasis auf Komorbiditäten überhaupt und insbesondere auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt (72). Denn wie oben erläutert, teilt Psoriasis mit diversen Begleiterkrankungen proinflammatorische Zytokine, sodass sich vermuten lässt, dass eine Zytokinreglementierung höchstwahrscheinlich die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen reduziert (14).

Eine jüngst erschienene Studie zum Outcome von Patienten mit Myokardinfarkt unter Therapie mit „Canakinumab“ ein IL-1 β -Antagonist konnte nachweisen, dass die selektive Blockierung von IL-1 β die Rate der Myokardinfakte und Schlaganfälle verringert (79). Des Weiteren untersucht die sogenannte CARIMA-Studie unter zielgerichteter Blockierung des IL-17 die Auswirkungen von Secukinumab auf die Endothelfunktion von Psoriasis-Patienten. Insgesamt erhielten 151 Patienten über 52 Wochen 300mg bzw. 150mg Secukinumab oder ein Placebo. Nach 52 Wochen der Behandlung zeigte sich eine signifikante Steigerung der flussvermittelten Dilatation, die das Maß der Endothelschädigung feststellte (80). Elnabawi und Kollegen untersuchten in einer einjährigen prospektiven Beobachtungsstudie an 121 Psoriasis-Patienten Veränderung der Plaques in Herzkranzgefäßen infolge einer Biologikatherapie. Dabei zeigte sich

insgesamt eine Reduktion fibrös-fetthaltige Plaques um 12,2%, wohingegen die Zahl der stabile Plaques zunahm (13).

Abschließend ist festzuhalten, dass viele Studien im Rahmen der Behandlung der Psoriasis auf einen kardioprotektiven Effekt der Biologika und eine mögliche Reduktion der kardiovaskuläre Komplikationen hinweisen (10, 13). Langzeitdaten fehlen bislang. Die beschriebenen Erkenntnisse und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen sind deshalb für das Forschungsinteresse der hier vorgelegten Dissertation von entscheidender theoretischer Bedeutung und motivieren das methodische Untersuchungsdesign der nachfolgenden Analysen, die über einen Zeitraum von zehn Jahren Langzeitdaten einer jungen Kohorte mit schwerer Psoriasis generieren und auswerten.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Grundlage der vorliegenden Dissertation ist die Gutenberg-Psoriasis-Studie, eine monozentrische prospektive Kohortenstudie. Die Baseline-Untersuchung (Phase I) startete 2010 mit 123 Psoriasis-Patienten und wurde 2021 mit einer Follow-up-Untersuchung für eine Subkohorte (Phase II) fortgesetzt. Die Diagnostik wurde analog zur Gutenberg-Gesundheitsstudie durchgeführt. Die Follow-up-Untersuchung (Phase II) erfolgte in Kooperation mit dem Studienzentrum der Präventiven Kardiologie und Präventivmedizin, Zentrum für Kardiologie sowie der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz. Die Verlaufsuntersuchung nach zehn Jahren generiert Langzeitdaten, die einen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Messzeitpunkte der Phase I und Phase II sowie Vergleiche mit einer gematchten Kontrollgruppe aus „Nicht-Psoriatischer“ der Gutenberg-Gesundheitsstudie ermöglicht.

3.2 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung der Phase I erfolgte 2010 aus der Psoriasis-Spezial-Sprechstunde der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von [REDACTED]. Die Kohorte umfasst 123 Patienten unterschiedlichen Alters mit schwerer Psoriasis (Altersgruppe: 20 - 73 Jahre; Mittelwert: 49,8 Jahre). Für die Follow-up-Studie (Phase II) wurde 2021 aus der ursprünglichen Kohorte eine neue Subkohorte gebildet, die bei Erstuntersuchung (Phase I) jünger als 45 Jahre waren (Anzahl: 25; Altersgruppe: 28 - 44 Jahre; Mittelwert: 37,8 Jahre). Seit über zehn Jahren betreut das Team „Entzündliche Dermatosen“ unter der Leitung von [REDACTED] in der Psoriasis-Spezial-Sprechstunde diese Patienten, die für die Studie im Verlauf rekrutiert wurden.

Folgende Einschlusskriterien wurden für Baseline festgelegt:

- schwere Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index (PASI) >10 oder Body Surface Area (BSA) >10)
- Alter \geq 18 Jahre

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Personen, die physisch und psychisch nicht in der Lage sind, das Studienzentrum aufzusuchen und an den geplanten Untersuchungen teilzunehmen
- Unzureichende Kenntnis der deutschen Sprache, die ein Verständnis der Studienunterlagen und der im Rahmen der Studie durchgeführten Befragung nicht zulassen
- Schwangerschaft und Stillzeit

3.3 Erstdiagnose und Behandlungsstatus

Im vorliegenden Untersuchungskollektiv reicht die Altersspanne der Psoriasis-Erstdiagnose vom 1 - 34. Lebensjahr. Eine juvenile Psoriasis liegt vor, wenn sie bereits im Kindesalter auftritt. Im Kollektiv sind 13 Patienten seit Ihrer Kindheit von Psoriasis betroffen (Mittelwert: 11. Lebensjahr). Die restlichen Teilnehmer erkrankten im Schnitt im 24. Lebensjahr. Im gesamten Psoriasis-Kollektiv beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter hingegen 17,5 Jahre und die Erkrankungsdauer liegt zum Follow-up-Zeitpunkt durchschnittlich bei 30 Jahren.

Aufgrund der schweren und lange andauernden Krankheitsaktivität (PASI > 10) erhielt die Kohorte bereits vor Studieneinschluss eine Psoriasis-Behandlung. Zum Baseline-Zeitpunkt wurden 4 Teilnehmer topisch und die restlichen 21 Teilnehmer systemisch behandelt. Davon erhielten fünf Patienten klassische Systemtherapeutika wie Cyclosporin (4x) und Fumarsäureester (1x), die anderen eine zielgerichtete Biologika-Therapie mit Anti-TNF- α (11x) bzw. Anti-IL-12/23 und Anti-IL-17 (5x). Während des Untersuchungsverlaufs wechselte die Behandlung im Rahmen der zugelassenen Arzneimittelgruppen je nach Ansprechen, Komorbidität oder Nebenwirkungsspektrum. So gab es Wechsel von Lokalthherapie zu Systemtherapie, Immunsuppressiva zu Biologika bzw. vice versa, auch innerhalb und zwischen den jeweiligen Biologika-Gruppen. Im Follow-up hatten alle Psoriatiker eine Systemtherapie, davon erhielt ein Patient das Immunsuppressivum Methotrexat die restlichen Teilnehmer Biologika (Anti-TNF- α (11x), Anti-IL17, Anti-IL12/23 und Anti-IL-23 (13x)).

3.4 Untersuchungsablauf und -methoden

Die Datenerhebung erfolgte in einem strukturierten Untersuchungszyklus innerhalb eines zeitlich fixierten Rahmens analog der Vorgehensweise der Gutenberg-Psoriasis-

Studie (Phase I). Bei der ausgewählten Kohorte lag der Untersuchungsschwerpunkt in der kardialen oder angiologischen Funktionsdiagnostik, die Aufschluss über die Entwicklung der Komorbidität bei Psoriasis vulgaris geben sollte. Dabei durchliefen die Teilnehmer verschiedene diagnostische Stationen nach einem festen Zeitplan, der dem Anhang beigefügt ist.

Nach ausführlicher Aufklärung und Zustimmung der Studienteilnahme folgte eine körperliche Untersuchung sowie ein computergestütztes persönliches Interview. Das Interview erhob Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Rauchgewohnheit, Alkoholkonsum oder Bluthochdruck), zur medizinischen Vorgeschichte und aktuellen Medikation.

Nicht alle in der Gutenberg-Psoriasis-Studie (Phase II) erhobenen Daten, die im Zeitplan der Studie dokumentiert sind, waren für diese Promotionsarbeit relevant und werden deshalb nicht weiter verarbeitet. Für die angewandten Untersuchungsmethoden bestehen präzise Standardarbeitsanweisung und detaillierte Untersuchungsabläufe sogenannte SOPs (standard operating procedures).

3.4.1 Anthropometrische Messungen

Mit den Messgeräten Waage Typ 709 (Seca, Germany) und Messstab 220 (Seca, Germany) wurden Parameter wie Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Taille-Hüft-Relation erhoben und Body-Mass-Index (BMI) sowie Waist-to-Height-Ratio berechnet.

3.4.2 Blutdruck und Herzfrequenz

Zur Ermittlung des Blutdrucks und Herzfrequenz wurde ein automatisches Blutdruckmessgerät (OMRON, Japan) verwendet. Die Messung erfolgte unter standardisierten Bedingungen an beiden Armen im Sitzen und in Ruhe nach 5 Minuten, 8 und 11 Minuten sowie nach 5 Minuten in liegender Position.

3.4.3 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) wurde in Rückenlage und in Ruhe geschrieben. Die Aufzeichnung des Rhythmusstreifens erfolgte mit dem Gerät „CardioSoft“ (GE Healthcare, Germany). Folgende Parameter wurden erfasst und analysiert: P, PQ, RR, QRS, QT, QTC, Abweichungsachse, Rhythmus, Erregungsleitungsstörungen,

Extrasystolen, R-Welle, Q-Welle, ST-Segment, T-Welle, Anzeichen für einen Myokardinfarkt, Herzfrequenz.

3.4.4 Echokardiographie

Mit dem Philips iE33-Ultraschallgerät (Philips Medical Systems, Germany) erfolgte in Rücken- und Linksseitenlage eine zwei- sowie dreidimensionale Echokardiographie. Die zweidimensionale Messung wurde in den Modi: M-Mode, B-Mode, PW-Doppler sowie Gewebe-Doppler durchgeführt und u.a. folgende Parameter erhoben: RV, LVDD, LVDDI, LVSD, LVSDI, FS, IVST, PWT, Wall-Mass, EDV, EDVI, ESV, ESVI, EF, LAV, RAV, LAd (apico-basal), RAd (apico-basal), MV-VE, MV-VA, E/A-Verhältnis, Dec-Time. Bildschleifen wurden in der parasternalen langen sowie kurzen Achse und im apikalen 3-, 2- und 4-Kammerblick aufgezeichnet. Die dreidimensionale Messung erfasste im apikalen 4-Kammerblick folgende Parameter: RV, LVDD, LVDDI, LVSD, LVSDI, FS, IVST, PWT, Wandmasse, EF. Für die Analyse kam die Auswertungssoftware QLab (Philips Medical Systems, Germany) zur Anwendung.

3.4.5 Gefäßfunktion

Durch Gefäßfunktionsmessungen werden endotheliale Dysfunktionen ermittelt. Die endotheliale Dysfunktion ist definiert als ein Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktorisches und vasodilatatorischen Substanzen, die u.a. auf eine beeinträchtigte NO-Bioaktivität zurückzuführen sind (81). Das Endothel hat mit seinen parakrinen Effekten einen erheblichen Einfluss auf die Herzfunktion (82). Einige Studien zeigen, dass die Prävalenz der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit Psoriasis höher ist (83). Dieser Zusammenhang ist für die vorgelegte Promotion von größter Relevanz, vergleiche Kapitel 2.9. Die Endothelfunktion kann mit verschiedenen Methoden bestimmt werden. Folgende Verfahren wurden verwendet:

3.4.5.1 Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)

Mittels Ultraschall wurde die Reaktivität der Radialarterie untersucht und mit den folgenden Parametern: Durchmesser prä [mm], VTI prä [cm], Durchmesser Post [mm], VTI Post [cm], flussvermittelte Vasodilatation [%], Δ VTI, Δ Durchmesser absolut, Herzfrequenz Prä, Herzfrequenz Post bewertet. Für die Messung wurde das Gerät Vivid E9 (GE Healthcare, GER) benutzt und mit der Analyse-Software: SpLiNeS ausgewertet.

3.4.5.2 Flussvermittelte Vasokonstriktion (FMC)

Die Reaktivität der Radialarterie wurde per Ultraschall untersucht und mit den folgenden Parametern: Durchmesser prä [mm], VTI prä [cm], Durchmesser bei Manschettenverschluss [mm], VTI bei Manschettenverschluss [cm], flussvermittelte Vasokonstriktion [%], Δ VTI, Δ Durchmesser absolut, Herzfrequenz prä, Herzfrequenz bei Manschettenverschluss beurteilt. Zur Messung wurde das oben genannte Gerät Vivid E9 (GE Healthcare, GER) und die Analyse-Software: SpLiNeS benutzt.

3.4.5.3 Arterielle Steifigkeit

In der Studie wurde die arterielle Steifigkeit mit Hilfe der Photo- und Volumen-Plethysmographie gemessen:

- Vascular Explorer, bestimmt wurden die Parameter: Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Pulsdruck (PP), aortaler Blutdruck, Augmentationsindex (AIx)
- die Bestimmung des Steifigkeitsindex (SI) erfolgte mittels PulsTrace

3.4.5.4 Karotissonographie

Zur Beurteilung der Intima-Media-Dicke wurde eine Sonographie der Halsschlagader mit einem Vivid E9-Ultraschallsystem (GE Healthcare, Deutschland) und einem 6-15 MHz Linear-Array-Schallkopf durchgeführt. Die mittlere Intima-Media-Dicke wurde 1 cm vor dem Bulbus carotis über eine Länge von 1 cm an der Außenwand beider Karotis-Arterien gemessen. Vorwölbungen im Lumen der Karotis von $\geq 1,5$ mm wurden als Plaques definiert (84). Das Plaque Screening erfolgte für die carotis interna und externa beidseits.

3.4.5.5 Knöchel-Arm-Index

Der Knöchel-Arm-Index wurde in Rückenlage und der systemische Blutdruck an beiden Oberarmen mittels einer manuellen Blutdruckmanschette (OMRON, Japan) gemessen und dokumentiert. Anschließend erfolgte die Anlage der Blutdruckmanschette an einer der unteren Gliedmaßen. Vor dem Aufpumpen der Manschette wurde das Pulssignal des A. tibialis posterior mit einer manuellen Dopplersonde (handydop®; Elcat GmbH, Wolfratshausen, Deutschland) erfasst und danach die Manschette aufgepumpt bis das Pulssignal erlosch. Der ermittelte Manschettendruck wurde

dokumentiert und das Verfahren für die Pulsmessung an der A. dorsalis pedis sowie an der anderen unteren Extremität wiederholt.

3.4.6 Kardiopulmonaler Belastungstests – Spiroergometrie

Der kardiopulmonale Belastungstest wurde auf einem kalibrierten elektromagnetisch gebremsten Fahrradergometer (MasterScreen-CPX, Carefusion, Hoechst, Deutschland) nach einem modifizierten Jones-Protokoll durchgeführt. Der Belastungstest kombinierte Elektrokardiographie (Aufzeichnung der Herzaktivität) und Spirometrie (Messung der Lungenventilation und ausgeatmeter Sauerstoff- und Kohlendioxidfraktionen). Die Untersuchung überprüfte objektiv und zuverlässig den kardiovaskulären Gesundheits- und Fitnesszustand. Bei Abwesenheit von Brustschmerzen, EKG-Abnormitäten oder kritischen Blutdruckveränderungen erfolgte der Test bis zur Belastungsgrenze. Die Spiroergometrie wurde in einem temperaturgeregelten, klimatisierten Raum (23°C bis 25°C) unter kontinuierlicher Überwachung von EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung durchgeführt und folgende Parameter erhoben: Vitalkapazität (VC), Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV₁), FEF 25-75% (MMEF), FEF 200-100ml (MEFR), langsame Vitalkapazität (SVC), maximale freiwillige Ventilation (MVV), FEF max (PEF), FEF 75%, FEF 50%, FEF 25%, FIF 50%, FIF Max (PIF), FEF₅₀/FIF₅₀, inspiratorische Vitalkapazität (IVC), relative Einsekundenkapazität (FEV₁%).

3.4.7 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie ist der Goldstandard zur umfassenden Beurteilung der Lungenfunktion. Mit dem Gerät JAEGR-Pneumotachograph (CareFusion Deutschland, Höchberg, Deutschland) wurden folgende Einflussgrößen gemessen: VC, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF 75, FRCpleth, Reff, DLCO, TLC, RV. Die primären Messgrößen der Bodyplethysmographie sind die funktionelle Residualkapazität (FRCpleth) und der spezifische Atemwegswiderstand (sRaw). In Verbindung mit tiefen Ein- und Ausatmungen konnte auch die Gesamtlungenkapazität (TLC) und das Residualvolumen (RV) bestimmt werden. Der Atemwegswiderstand (Raw), ein Parameter der Atemwegsobstruktion, wurde als Verhältnis von sRaw zu FRCpleth errechnet.

3.4.8 Ophthalmologische Untersuchung

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgte an einem separaten Untersuchungstag in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz unter der Studienleitung von Herrn Prof. Dr. Schuster. Die Untersuchungsdauer betrug ~15 Minuten. Während der Untersuchung wurden Visus und Refraktion der Augen, Tonometrie, Pachymetrie, Spaltlampeuntersuchung, Perimetrie sowie Fundusphotographie bestimmt.

3.4.9 Blutentnahme und Routineuntersuchung im Labor

Vorbedingungen: Bei einem Untersuchungstermin vor 12.00 Uhr war eine zwölfstündige Nüchternzeit vorausgesetzt, nach 12.00 Uhr reicht eine Nüchternzeit von 5 Stunden aus. Fortführung der gewohnten Dauermedikation, keine sportliche Betätigung innerhalb der letzten 8 Stunden, kein Alkoholkonsum und Unterlassung einer fettreichen Nahrungsaufnahme innerhalb der letzten 12 Stunden. Die Blutentnahme erfolgte im Liegen am rechten oder linken Unterarm oder der Ellenbogenbeuge.

Ziel der Blutanalyse war die Erstellung einer Biodatenbank, die umfangreiche laborchemische und genetische Auswertungen ermöglichen sollte, um Zusammenhänge verschiedener Biomarker und genetischer Einflüsse auf Entstehung sowie Progress einer Psoriasis zu erkennen. Das gewonnene Material wurde mit modernen Hochdurchsatzmethoden für Genotypisierung analysiert und für die Erstellung von Genexpressionsprofilen und proteomische Analysen verwendet. Noch am gleichen Tag bestimmte das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz folgenden Parameter:

Elektrolyte: Natrium (Na⁺), Kalium (K⁺), Chlorid (Cl⁻), Calcium (Ca²⁺), Magnesium (Mg²⁺)

Niere: Kreatinin, Harnstoff, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Phosphat

Leber: Aspartat-Aminotransferase (ASAT/GOT), Alanin-Aminotransferase (ALAT/GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (ALP), Gesamtbilirubin, Albumin, Lipase

Blutbild: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, mittleres korpuskulares Volumen, mittleres korpuskulares Hämoglobin, mittlere korpuskulare Hämoglobin-Konzentration, Thrombozyten, mittleres Thrombozytenvolumen, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Neutrophile, Homocystein, Lactatdehydrogenase

Blutgerinnung: Internationales normalisiertes Verhältnis (INR), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen

Herzmuskel: Kreatinin-Kinase (CK), Troponin I (TNI)

Biomarker: N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (NT pro BNP)



Entzündungsmarker: C-reaktives-Protein (CRP)

Schilddrüse: Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4)

Lipide: Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein), LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein), Apolipoprotein B100, Apolipoprotein A1

Diabetes mellitus: Blutzucker, Hämoglobin A1c (HbA1c)

3.5 Statistische Auswertung

Nach der Erstellung eines präzisen Analyseplans durch den Promovenden wurde das Konzept entsprechend umgesetzt und die generierten Datensätze von   Leiter Datenmanagement und Statistik, der Abteilung Biometrie und Statistik, mit der Software R (Core Tema 2022) ausgewertet und durch Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Verteilungsbreiten und Häufigkeiten deskriptiv beschrieben. Infolgedessen ließ sich die Datenauswertung mittels Tabellen und Box-Plot-Diagrammen veranschaulichen. Um die Untersuchungsgruppen auf Strukturgleichheit zu prüfen, wurde im Falle kontinuierlicher Variablen der U-Test verwendet ansonsten der T-Test angewandt. Der Vergleich von Proportionen erfolgte durch Chi-Quadrat-Tests. Ferner wurde mit Hilfe klassischer bzw. multivariabler Regression lineare Regressionsmodelle erstellt, um die Auswirkungen unabhängiger Variablen auf abhängige Variablen zu untersuchen. Das Studiendesign der Gutenberg-Psoriasis-Studie ist rein explorativer Natur und wird zur Generierung neuer Erkenntnisse durchgeführt. Die P-Werte der statistischen Tests sind deshalb als kontinuierliches deskriptives Maß für die Evidenz eines möglichen Zusammenhangs anzusehen und zielen nicht darauf ab, eine vorherig festgelegte Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen. P-Werte $< 0,05$ unserer Analyse können als wahrscheinlich „signifikant“ angenommen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobencharakteristika

Wie bereits in Kapitel 3.2 beschrieben, wurde aus der ursprünglichen Kohorte der Phase I (2010) für die Phase II (2021) der Gutenberg-Psoriasis-Studie eine junge Subgruppe gebildet. Die dabei generierten Langzeitdaten umfassen einen Untersuchungszeitraum von mehr als zehn Jahren und beinhalten die Ergebnisse von 25 Studienteilnehmer beider Untersuchungszeitpunkte Baseline (Phase I) und Follow-up (Phase II). Um diese gewonnenen Daten mit einer Kontrollgruppe ohne Psoriasis zu vergleichen, wurde aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie ein Kollektiv aus Nicht-Psoriaticer ausgewählt. Die seit 2007 also mittlerweile seit 15 Jahren durchgeführte Gutenberg-Gesundheitsstudie bietet mit 15.000 Teilnehmern optimale Voraussetzungen für ein gematchtes Sampling mit einer großen Kontrollgruppe. Dabei wurden als Matching-Kriterien Alter, Geschlecht, Komorbidität sowie zehnjährige Studienteilnahme berücksichtigt. Überdies wurden die oben genannten „Nicht-Psoriaticer“ (Kontrollgruppe) mit einem vierfachen oversampling auf insgesamt 100 Studienteilnehmer ausgeweitet, um die Power der Datenanalyse zu verbessern.

In diesem Zusammenhang ist nochmals darauf hinzuweisen, dass diese Dissertation rein explorativer Natur ist und P-Werte als kontinuierliches deskriptives Maß anzusehen sind.

4.2 Deskriptive Charakteristika der Psoriasis-Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Tabelle 1 zeigt deskriptive Charakteristika der Psoriasis-Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline (BL) und Follow-up (FU), die im Folgenden näher differenziert werden. Im Kollektiv waren 20% der Teilnehmer weiblich (n=5). Zum BL-Zeitpunkt reichte die Altersspanne von 28 bis 44 Jahren, der Mittelwert betrug $37,8 \pm 4,45$ Jahre. Eine Dekade später änderten sich diese Parameter entsprechend auf 38 bis 54 Jahre mit einem Mittelwert von $48,1 \pm 4,71$ Jahren.

Body-Mass-Index (BMI) sowie Waist-to-Height Ratio (WHtR) reichten bereits in der Erstuntersuchung von 19,8 bis 39,7 kg/m² sowie bei der WHtR von 0,447 bis 0,721. Die dazugehörigen Mittelwerte betragen $29,8 \pm 5,73$ kg/m² sowie $0,586 \pm 0,0873$. Bis zum Zeitpunkt Follow-up stiegen BMI auf 21,0 bis 52,4 kg/m² sowie WHtR auf 0,450 bis 0,794 mit entsprechenden Mittelwerten von $31,7 \pm 7,95$ kg/m² sowie $0,584 \pm 0,0901$

weiterhin an.

Der systolisch und diastolisch Blutdruck sowie der Pulsdruck betragen zum Baseline-Zeitpunkt durchschnittlich 125 mmHg (SD 9,01; Min-Max 104 - 108 mmHg) und 82,4 mmHg (SD 8,20; Min-Max 67,5 - 97,0 mmHg) sowie 42,3 mmHg (SD 6,07; Min-Max 32,5 - 56,5 mmHg). Im Follow-up erhöhten sich die Werte durchschnittlich systolisch auf 128 mmHg (SD 13,2; Min-Max 102 - 160 mmHg) und diastolisch auf 87,6 mmHg (SD 10,5; Min-Max 66,5 - 119 mmHg), der Pulsdruck auf 39,9 mmHg (SD 7,27; Min-Max 30,5 - 56,5). Zum letztgenannten Zeitpunkt konnten die Parameter eines Teilnehmers - mit entsprechender Konsequenz auf die Datenlage - nicht erhoben werden. Die in der transthorakalen Echokardiographie ermittelten Ejektionsfraktion (EF) und der E/E'-Quotient betragen zum Baseline-Zeitpunkt 62,3 % (SD 5,31; Min-Max 52,0 - 78,4) und 6,66 (SD 1,91; Min-Max 3,67 - 11,8). Im Follow-up fiel die EF auf 57% (SD 4,65; Min-Max 43,2 - 65,5) und der E/E'-Quotient stieg auf 7,24 (SD 2,21; Min-Max 3,66 - 12,2). Ankel-brachial-Index (ABI) und Intima media thickness (IMT) änderten sich in beiden Untersuchungszeitpunkten wie folgt: ABI stieg gering von $1,04 \pm 0,0565$ (Min-Max 0,940 - 1,15) auf $1,05 \pm 0,138$ (Min-Max 0,749 - 1,36) und IMT verdickte sich von $0,580 \pm 0,0708$ mm (Min-Max 0,425 - 0,730 mm) auf $0,754 \pm 0,122$ mm (Min-Max 0,520 - 0,990 mm). Im Follow-up wurde die IMT eines Teilnehmers nicht gemessen. Der Augmentationsindex (AIx) der Psoriasis-Gruppe wurde von 19 Teilnehmern zum Baseline-Zeitpunkt und von 10 Personen im Follow-up ermittelt. Folgende erheblich gestiegene Werte zeigten sich: Baseline $0,936 \pm 13,1$ (Min-Max -16,9 - 25,6) und Follow-up $14,9 \pm 7,31$ (Min-Max 3 - 25).

Ergebnisse

Tabelle 1: Charakteristika der Psoriasis-Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Variablen	Zeitpunkte	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	Min--Max	N	Fehlend
Geschlecht (weiblich)	Fälle BL	5 (5/25)			25	0
	Fälle FU	5 (5/25)			25	0
Alter [y]	Fälle BL	37.8 (4.45)	39.0 (34.7/41.3)	28.0 -- 44.0	25	0
	Fälle FU	48.1 (4.71)	49.0 (45.3/52.3)	38.0 -- 54.0	25	0
BMI [kg/m ²]	Fälle BL	29.8 (5.73)	28.5 (25.9/36.0)	19.8 -- 39.7	25	0
	Fälle FU	31.7 (7.95)	29.3 (26.9/37.3)	21.0 -- 52.4	25	0
WhtR Ratio	Fälle BL	0.586 (0.0873)	0.595 (0.506/0.659)	0.447 -- 0.721	25	0
	Fälle FU	0.584 (0.0901)	0.592 (0.502/0.628)	0.450 -- 0.749	25	0
SBD [mmHg]	Fälle BL	125 (9.01)	122 (120/130)	104 -- 148	25	0
	Fälle FU	128 (13.2)	126 (117/133)	102 -- 160	24	1
DBD [mmHg]	Fälle BL	82.4 (8.20)	82.5 (76.8/87.2)	67.5 -- 97.0	25	0
	Fälle FU	87.6 (10.5)	85.2 (82.0/94.8)	66.5 -- 119	24	1
Pulsdruck [mmHg]	Fälle BL	42.3 (6.07)	42.0 (37.5/47.2)	32.5 -- 56.5	25	0
	Fälle FU	39.9 (7.27)	38.0 (33.9/44.1)	30.5 -- 56.5	24	1
EF [%]	Fälle BL	62.3 (5.31)	63.0 (59.3/65.0)	52.0 -- 78.4	25	0
	Fälle FU	57.0 (4.65)	56.6 (55.1/58.9)	43.2 -- 65.5	25	0
E/E'	Fälle BL	6.66 (1.91)	6.02 (5.53/7.35)	3.67 -- 11.8	25	0
	Fälle FU	7.24 (2.21)	6.48 (5.69/8.41)	3.66 -- 12.2	25	0
ABI	Fälle BL	1.04 (0.0565)	1.03 (0.985/1.09)	0.940 -- 1.15	25	0
	Fälle FU	1.05 (0.138)	1.06 (0.984/1.12)	0.749 -- 1.36	25	0
IMT [mm]	Fälle BL	0.580 (0.0708)	0.580 (0.533/0.628)	0.425 -- 0.730	25	0
	Fälle FU	0.754 (0.122)	0.755 (0.657/0.860)	0.520 -- 0.990	24	1
Alx	Fälle BL	0.936 (13.1)	0.839 (-11.2/7.88)	-16.9 -- 25.6	19	6
	Fälle FU	14.9 (7.31)	14.5 (8.00/21.2)	3.00 -- 25.0	10	15

4.3 Deskriptive Charakteristika der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Tabelle 2 stellt deskriptive Charakteristika der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten BL und FU gegenüber. Die Kontrollgruppe umfasste 20 Teilnehmerinnen. In diesem Kollektiv reichte die Alterspanne bei Erstuntersuchung von 35 bis 48 Jahren, im Mittelwert $40,5 \pm 3,82$ Jahre. Im Laufe des Untersuchungsintervalls verschob sich das Alter auf 45 bis 60 Jahre, mit dem Mittelwert von $51,1 \pm 3,94$ Jahren.

BMI sowie WHtR reichten in der Erstuntersuchung von 18,2 bis 33,8 kg/m² sowie bei der WHtR von 0,393 bis 0,629. Die Mittelwerte betragen $25,2 \pm 2,95$ kg/m² bzw. $0,503 \pm 0,0495$. Im zehnjährigen Verlauf stiegen geringgradig der BMI auf 18,4 bis 35,8 kg/m² und die WHtR auf 0,405 bis 0,667. Die Mittelwerte veränderten sich entsprechend auf $26,5 \pm 3,56$ kg/m² bzw. $0,528 \pm 0,0555$.

Der systolisch und diastolisch Blutdruck betrug zum Baseline-Zeitpunkt durchschnittlich 123 mmHg (SD 10,9; Min-Max 99 - 156 mmHg) bzw. 79,7 mmHg (SD 8,20 ; Min-Max 63,0 - 98,0 mmHg) und der Pulsdruck im gleichen Zeitraum 43,0 mmHg (SD 7,89; Min-Max 27,0 - 66,0 mmHg). Im Follow-up erhöhten sich die Blutdruckwerte minimal auf 124 mmHg (SD 12,2; Min-Max 98 - 158 mmHg) bzw. 80,5 mmHg (SD 8,16; Min-Max 62 - 103 mmHg) und der Pulsdruckwert auf 44 mmHg (SD 8,21; Min-Max 23 - 70).

Die in der transthorakalen Echokardiographie ermittelten Ejektionsfraktion und der E/E'-Quotient betragen zum Baseline-Zeitpunkt 63,2 % (SD 5,85; Min-Max 45,7 - 79,0) bzw. 5,59 (SD 1,24; Min-Max 3,19 - 9,48). Im Follow-up reduzierte sich die EF nur geringfügig auf 62,7% (SD 4,19; Min-Max 44,9 - 71,6) und der E/E'-Quotient stieg unwesentlich auf 5,88 (SD 1,73; Min-Max 1,87 - 12,5). Zu beiden Zeitpunkten wurde der E/E'-Quotient eines Teilnehmers nicht erfasst.

Innerhalb des Untersuchungsintervalls änderten sich ABI- und IMT-Werte wie folgt: ABI stieg von $0,981 \pm 0,0780$ (Min-Max 0,778 - 1,15) auf $1,01 \pm 0,0948$ (Min-Max 0,639 - 1,20) und die IMT nahm von $0,554 \pm 0,0908$ mm (Min-Max 0,415 - 0,875) auf $0,684 \pm 0,123$ mm (Min-Max 0,455 - 1,08) zu. In der Kontrollgruppe wurde der ABI von einem Teilnehmer zum Zeitpunkt-Baseline und von sechs Teilnehmern im Follow-up nicht bestimmt. Ebenso entfiel in der Auswertung bei einem Teilnehmer die Messung der IMT im Follow-up mit entsprechenden Konsequenzen für die Datenauswertung. Der Augmentationsindex wurde von 89 Teilnehmern zum Baseline-Zeitpunkt und von 62 Teilnehmern im Follow-up erfasst und ergab folgende Änderungen: $3,22 \pm 17,4$ (Min-Max -26,9 - 85,2) zu $19,1 \pm 10,6$ (Min-Max -1,0 - 41,0).

Ergebnisse

Tabelle 2: Charakteristika der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Variablen	Zeitpunkte	Mean (SD)	Median (Q1/Q3)	Min--Max	N	Fehlend
Geschlecht (weiblich)	Kontrolle BL	20 (20/100)			100	0
	Kontrolle FU	20 (20/100)			100	0
Alter [y]	Kontrolle BL	40.5 (3.82)	40.0 (37.0/44.0)	35.0 -- 48.0	100	0
	Kontrolle FU	51.1 (3.94)	50.0 (48.0/54.0)	45.0 -- 60.0	100	0
BMI [kg/m ²]	Kontrolle BL	25.2 (2.95)	25.1 (23.5/26.8)	18.2 -- 33.8	100	0
	Kontrolle FU	26.5 (3.56)	26.0 (24.3/28.9)	18.4 -- 35.8	100	0
WHtR Ratio	Kontrolle BL	0.503 (0.0495)	0.500 (0.474/0.532)	0.393 -- 0.629	100	0
	Kontrolle FU	0.528 (0.0555)	0.531 (0.487/0.571)	0.405 -- 0.667	100	0
SBD [mmHg]	Kontrolle BL	123 (10.9)	121 (116/130)	99.0 -- 156	100	0
	Kontrolle FU	124 (12.2)	124 (117/132)	98.0 -- 158	100	0
DBD [mmHg]	Kontrolle BL	79.7 (7.22)	79.0 (75.0/84.0)	63.0 -- 98.0	100	0
	Kontrolle FU	80.5 (8.16)	80.0 (74.2/86.6)	62.0 -- 103	100	0
Pulsdruck [mmHg]	Kontrolle BL	43.0 (7.85)	42.0 (37.0/47.6)	27.0 -- 66.0	100	0
	Kontrolle FU	44.0 (8.21)	43.0 (38.2/48.5)	23.0 -- 70.0	100	0
EF [%]	Kontrolle BL	63.2 (5.85)	63.3 (60.0/66.6)	45.7 -- 79.0	100	0
	Kontrolle FU	62.7 (4.19)	63.0 (59.8/65.6)	44.9 -- 71.6	100	0
E/E'	Kontrolle BL	5.59 (1.24)	5.53 (4.64/6.33)	3.19 -- 9.48	99	1
	Kontrolle FU	5.88 (1.73)	5.70 (4.53/6.83)	1.87 -- 12.5	99	1
ABI	Kontrolle BL	0.981 (0.0780)	0.983 (0.943/1.03)	0.778 -- 1.15	99	1
	Kontrolle FU	1.01 (0.0948)	1.00 (0.949/1.08)	0.639 -- 1.20	94	6
IMT [mm]	Kontrolle BL	0.554 (0.0908)	0.535 (0.490/0.595)	0.415 -- 0.875	100	0
	Kontrolle FU	0.684 (0.123)	0.660 (0.605/0.739)	0.455 -- 1.08	99	1
Alx	Kontrolle BL	3.22 (17.4)	0.661 (-7.54/12.8)	-26.9 -- 85.2	98	2
	Kontrolle FU	19.1 (10.6)	18.0 (12.0/26.0)	-1.00 -- 41.0	62	38

4.4 Gegenüberstellung der Stichprobencharakteristika von Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

4.4.1 Demografische Daten

Beim Datenvergleich der Psoriasis- mit der Kontrollgruppe fallen neben der Altersdifferenz die unterschiedlichen anthropometrische Parameter in den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten auf (Tabelle 3).

Im Baseline-Zeitpunkt betrug das durchschnittliche Alter in der Psoriasis-Gruppe 37,8 Jahre, in der Kontrollgruppe 40,5 Jahre ($p = 0,0082$), im Follow-up betrug das Durchschnittsalter der Psoriasis-Gruppe 48,1 Jahre und in der Kontrollgruppe 51,1 Jahre ($p = 0,0062$), (vgl. Abbildung 3). Der ermittelte Altersunterschied der Gruppen von durchschnittlich 3 Jahren ist in der Datenanalyse mitberechnet und deshalb ohne Relevanz.

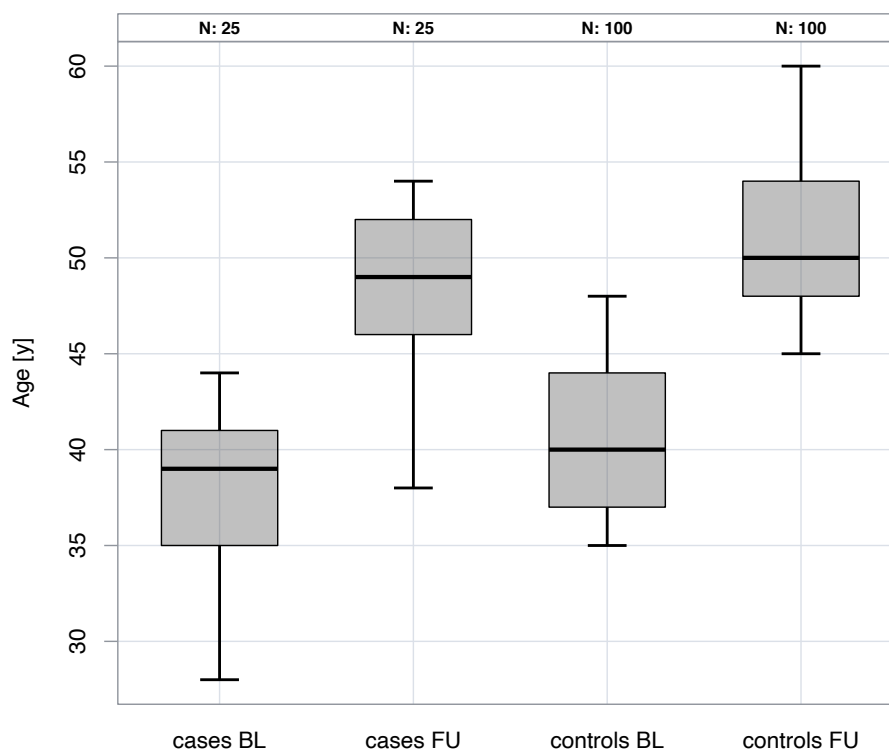


Abbildung 3: Altersunterschied in der Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.

Die anthropometrische Parameter BMI und WHtR der Psoriasis-Gruppe zeigten bereits zum Baseline-Zeitpunkt deutlich erhöhte Werte. So betrug der BMI im Median eine Differenz von 3,4 kg/m² (Psoriasis-Gruppe: 28,5 kg/m² vs. Kontrollgruppe: 25,1 kg/m²; $p = 0,00018$) und die WHtR zeigte sich durchschnittlich 0,09 höher (Psoriasis-Gruppe: $0,59 \pm 0,09$ vs. Kontrollgruppe: $0,50 \pm 0,05$; $p < 0,0001$). Auch im Follow-up betrug der BMI im Median eine verschwinden gering veränderte Differenz von 3,3 kg/m² (Psoriasis-Gruppe 29,3 kg/m² vs. Kontrollgruppe: 26,0 kg/m²; $p = 0,0014$) und der WHtR war im Durchschnitt 0,05 höher (Psoriasis-Gruppe: $0,58 \pm 0,09$ vs. Kontrollgruppe $0,53 \pm 0,06$; $p = 0,006$, vgl. Abbildung 4 und 5).

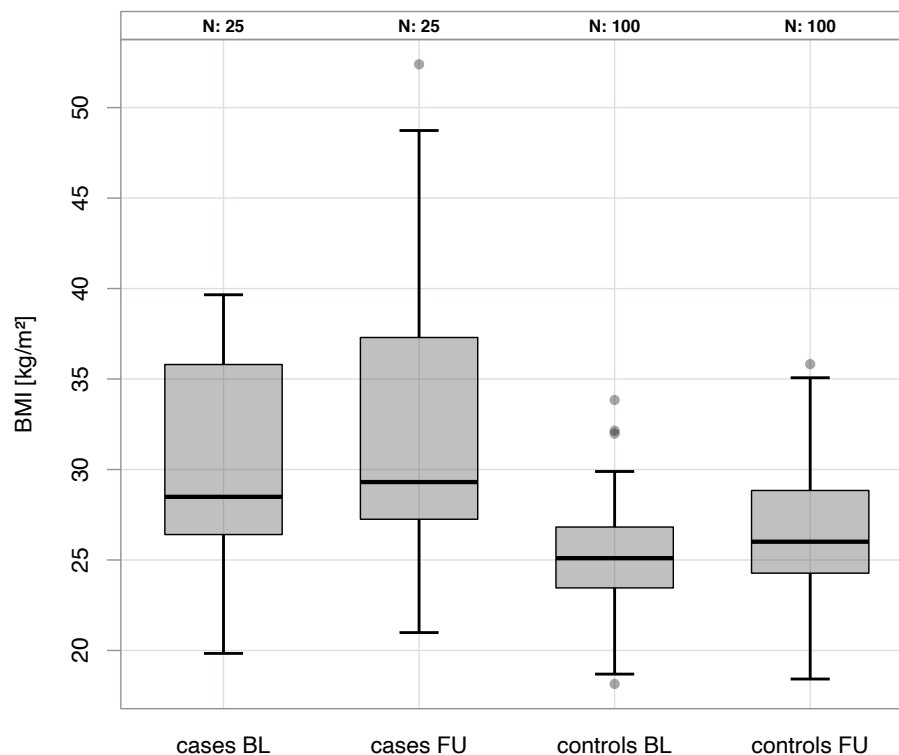


Abbildung 4: Veränderung des BMI (kg/m²) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Zu beiden Zeitpunkten misst sich in der Psoriasis-Gruppe ein statistisch signifikanter höherer BMI.

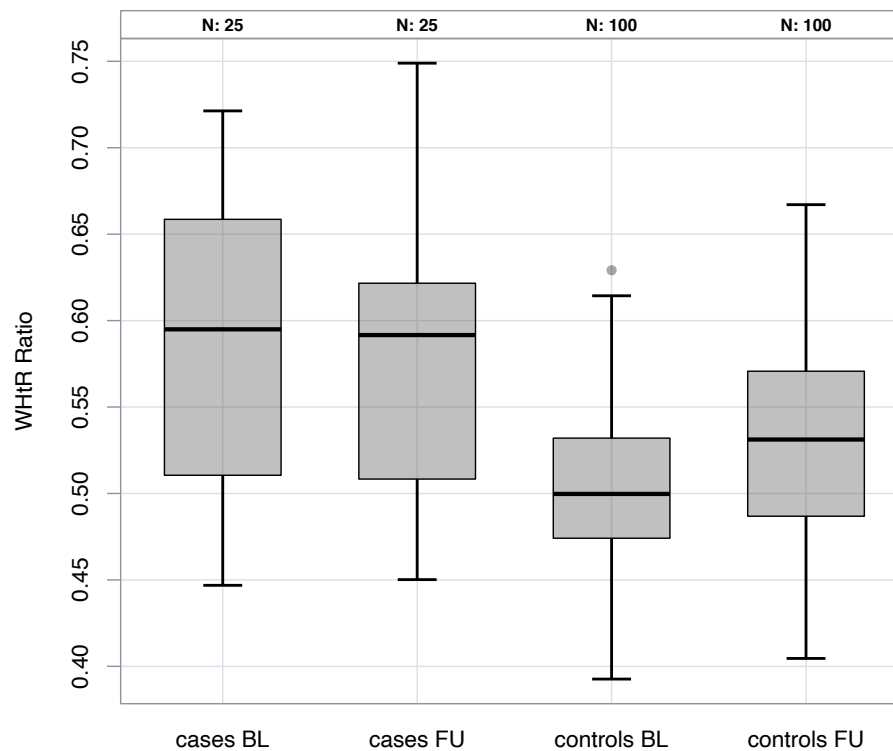


Abbildung 5: Veränderung der WHtR in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Zu beiden Zeitpunkten misst sich in der Psoriasis-Gruppe ein statistisch signifikant höhere WHtR.

Im Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdrucks zeigten sich zum Baseline-Zeitpunkt in der Psoriasis-Gruppe (125/82 mmHg) und in der Kontrollgruppe (123/80 mmHg) ähnliche Werte (vgl. Tabelle 3). Der Pulsdruck, der sich aus der systolischen und diastolischen Differenz berechnet, ergab in der Psoriasis-Gruppe minimal niedrigere Werte (Psoriasis-Gruppe: 42,3 mmHg vs. Kontrollgruppe: 43,0 mmHg).

Im Follow-up stiegen die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in der Psoriasis-Gruppe (128/88 mmHg) und in der Kontrollgruppe (124/81 mmHg), wobei sich der diastolische Blutdruck in der Psoriasis-Gruppe ($87,6 \pm 10,5$ mmHg) deutlich gegenüber der Kontrollgruppe ($80,5 \pm 8,2$ mmHg; $p = 0,0037$) erhöhte. Entsprechend des veränderten diastolischen Blutdrucks reduzierte sich auch der Pulsdruck der Psoriasis-Gruppe auf $39,9 \pm 7,3$ mmHg. Demgegenüber blieb der Pulsdruck in der Kontrollgruppe relativ konstant ($44 \pm 8,2$ mmHg; $p = 0,021$). Die folgenden Box-Plots-Diagramme veranschaulichen die Ergebnisse (Abbildung 6-8).

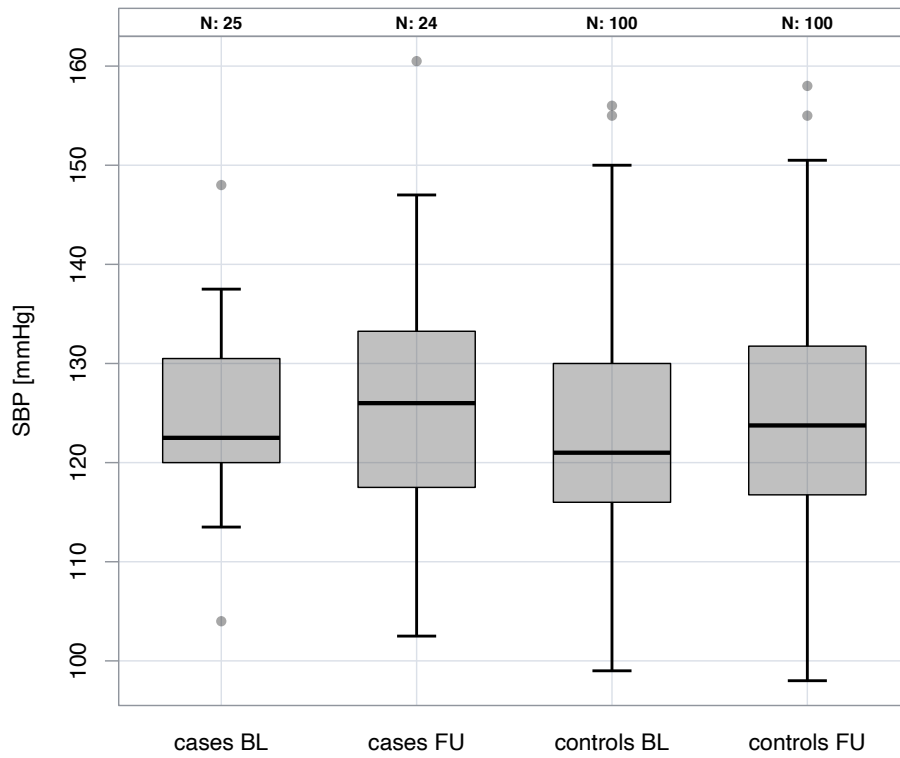


Abbildung 6: Veränderung des systolischen Blutdrucks (mmHg) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up.

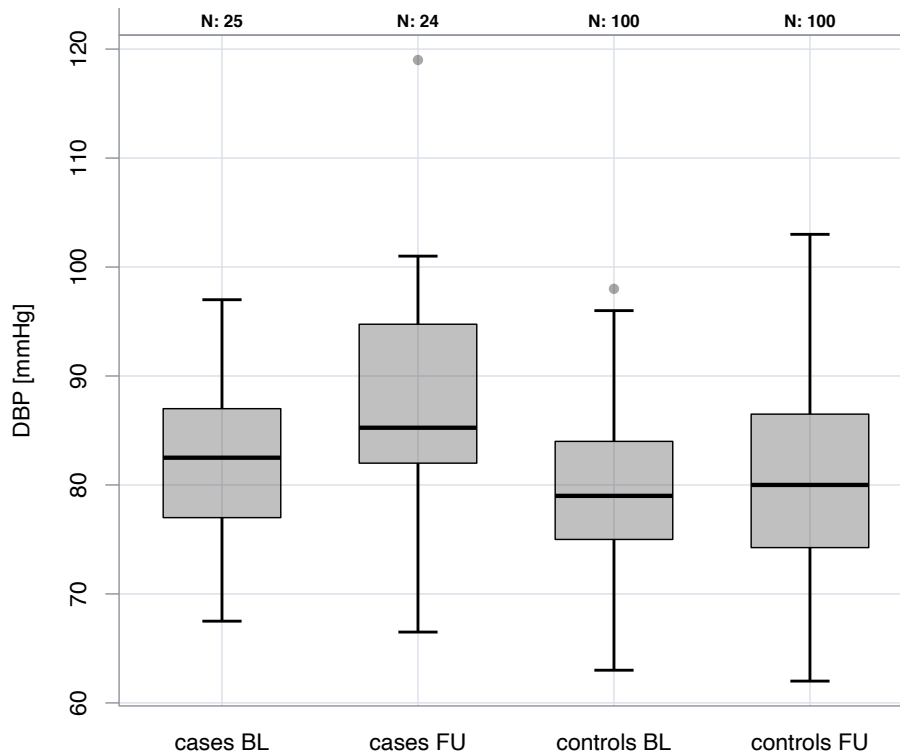


Abbildung 7: Veränderung des diastolischen Blutdrucks (mmHg) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Im Follow-up sind diastolische Blutdruckwerte der Psoriasis-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

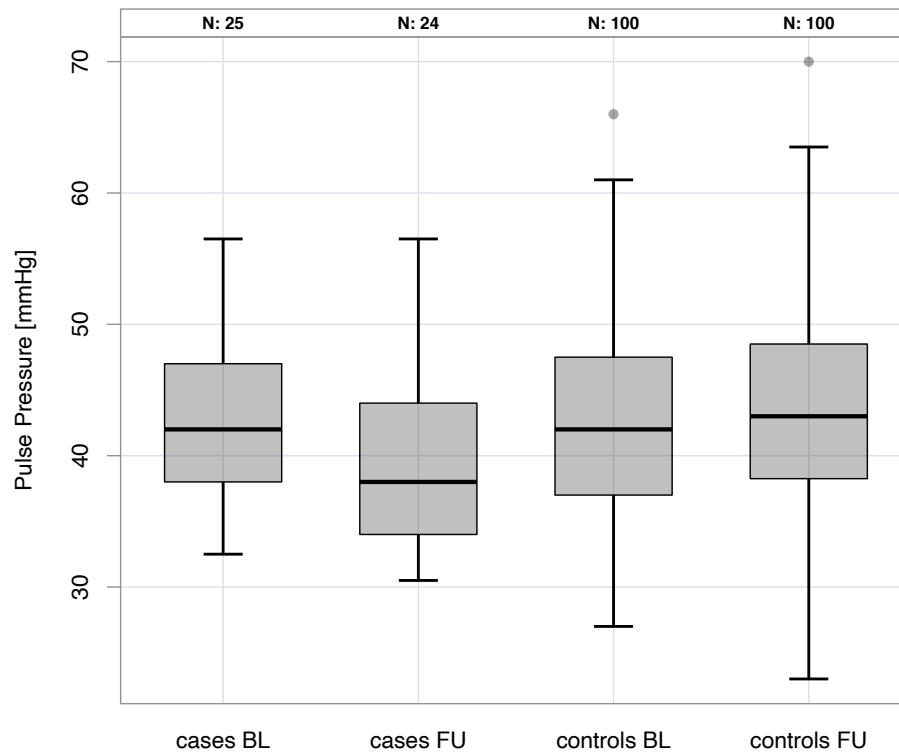


Abbildung 8: Veränderung des Pulsdrucks (mmHg) in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Im Follow-up sind diastolische Blutdruckwerte erhöht, woraus signifikante Abweichungen des Pulsdrucks in der Psoriasis-Gruppe resultieren.

Tabelle 3: Gegenüberstellung der demografischen Daten der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Variablen	Fälle BL (25)	Kontrolle BL (100)	p	Fälle FU (25)	Kontrolle FU (100)	p
Alter [y]	37.8 (4.4)	40.5 (3.8)	0.0082	48.1 (4.7)	51.1 (3.9)	0.0062
BMI [kg/m ²]	28.5 (25.9/36.0)	25.1 (23.5/26.8)	0.00018	29.3 (26.9/37.3)	26.0 (24.3/28.9)	0.0014
WHR Ratio	0.59 (0.09)	0.50 (0.05)	<0.0001	0.58 (0.09)	0.53 (0.06)	0.0060
SBD [mmHg]	124.7 (9.0)	122.6 (10.9)	0.34	127.5 (13.2)	124.4 (12.2)	0.30
DBD [mmHg]	82.4 (8.2)	79.7 (7.2)	0.14	87.6 (10.5)	80.5 (8.2)	0.0037
Pulsdruck [mmHg]	42.3 (6.1)	43.0 (7.9)	0.65	39.9 (7.3)	44.0 (8.2)	0.021

Kontinuierliche Variablen sind durch Mittelwerte und Standardabweichung, bei schiefer Verteilung durch den Median (IQR) gekennzeichnet. Diskrete Variablen sind durch relative (%) und absolute Häufigkeiten kenntlich gemacht. Signifikante Werte sind **fettgedruckt**.

4.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Obesitas erhöht infolge schnellen Voranschreitens atherosklerotischer Prozesse sowie ventrikulärem Remodeling das Risiko für Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Schlaganfall (85). Aufgrund der oben festgestellten erhöhten anthropometrischen Parametern in der Psoriasis-Gruppe litt etwa die Hälfte dieser Personen (44%) zum Baseline-Zeitpunkt unter Obesitas. Wohingegen in der Kontrollgruppe 3 Teilnehmer von Obesitas betroffen waren (3%; $p = 0,0001$). Die zusätzlich erfragten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen oder Dyslipidämie zeigten sich in der Psoriasis-Gruppe zum Baseline-Zeitpunkt bereits erhöht (vgl. Tabelle 4). Bis zum Follow-up stiegen die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonus und Diabetes in der Psoriasis-Gruppe signifikant an, während Obesitas konstant blieb.

Im Zehnjahresverlauf erkrankten mehr als die Hälfte der Psoriatiker an Bluthochdruck (52%) und 16% der Untersuchten entwickelten einen Diabetes mellitus. Im Vergleich zur Kontrollgruppe gab es dort lediglich 27 Hypertoniker (27%; $p = 0,029$) und 2 Diabetiker (2%; $p = 0,015$). Die Anzahl der von Obesitas betroffenen Personen in der Psoriasis-Gruppe blieb im Verlauf konstant, erhöhte sich aber in der Kontrollgruppe um 13% (Psoriasis-Gruppe 44% vs. Kontrollgruppe 16%, $p = 0,0052$). Die Werte der Risikofaktoren Rauchen und Dyslipidämie waren weiterhin in der Psoriasis-Gruppe erhöht (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Gegenüberstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

kardiovaskuläre Risikofaktoren	Fälle BL (25)	Kontrolle BL (100)	p	Fälle FU (25)	Kontrolle FU (100)	p
Hypertension (ja)	20.0% (5/25)	10.0% (10/100)	0.18	52.0% (13/25)	27.0% (27/100)	0.029
Diabetes (ja)	4.0% (1/25)	1.0% (1/100)	0.36	16.0% (4/25)	2.0% (2/100)	0.015
Raucher (ja)	56.0% (14/25)	47.0% (47/100)	0.50	44.0% (11/25)	31.0% (31/100)	0.24
Obesitas (ja)	44.0% (11/25)	3.0% (3/100)	<0.0001	44.0% (11/25)	16.0% (16/100)	0.0052
Dyslipidämie (ja)	37.5% (9/24)	36.0% (36/100)	1.00	44.0% (11/25)	29.3% (29/99)	0.23

Diskrete Variablen sind durch relative (%) und absolute Häufigkeiten kenntlich gemacht. Signifikante Werte sind fettgedruckt.

4.4.3 Komorbidität

Kardiovaskuläre bzw. zerebrale Erkrankungen sind mit einer Psoriasis assoziiert und führen bei Psoriasis-Patienten zur erhöhten und vor allem früheren Mortalität verglichen mit Personen ohne Psoriasis (86). Aus diesem Grund wurden anamnestisch Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit (CAD), Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall oder chronische Nierenerkrankung (CKD) in der Studie miterfasst. Zum Baseline-Zeitpunkt waren in der Psoriasis- und Kontrollgruppe anamnestisch keine Komorbiditäten vorhanden. Innerhalb des zehnjährigen Beobachtungszeitraums veränderte sich dies. In der Psoriasis-Gruppe erlitt ein Patient einen Schlaganfall (4%, 1/25) und zwei Patienten entwickelten ein chronisches Nierenversagen (CKD) (8%, 2/25). In der Kontrollgruppe zeigte sich ein ähnlich geringes Auftreten von Komorbidität. Zwei Teilnehmer erkrankten an einer koronaren Herzkrankheit (2%, 2/100), Vorhofflimmern, chronisches Nierenversagen, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Myokardinfarkt konnte jeweils bei einem Teilnehmer festgestellt werden (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Komorbiditäten der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Komorbidität:	Fälle BL (25)	Kontrolle BL (100)	p	Fälle FU (25)	Kontrolle FU (100)	p
CVD (ja)	0% (0/25)	0% (0/100)	1.00	4.0% (1/25)	4.0% (4/100)	1.00
CAD (ja)	0% (0/25)	0% (0/100)	1.00	0% (0/25)	2.0% (2/100)	1.00
MI (ja)	0% (0/25)	0% (0/100)	1.00	0% (0/25)	1.0% (1/100)	1.00
Schlaganfall (ja)	0% (0/25)	0% (0/100)	1.00	4.0% (1/25)	0% (0/100)	0.20
pAVK (ja)	0% (0/24)	0% (0/99)	1.00	0% (0/25)	1.0% (1/100)	1.00
Vorhofflimmern (ja)	0% (0/25)	0% (0/100)	1.00	0% (0/25)	1.0% (1/100)	1.00
CKD (ja)	0% (0/25)	0% (0/100)	1.00	8.0% (2/25)	1.0% (1/100)	0.10

Diskrete Variablen sind durch relative (%) und absolute Häufigkeiten kenntlich gemacht. Signifikante Werte sind fettgedruckt.

4.4.4 Ergebnisse der apparativen Diagnostik

Vorab soll kurz die genutzte apparative Diagnostik geklärt werden. Die kardiale und angiologische Untersuchung wurde v.a. per Echographie und Vascular Explorer durchgeführt. Hierbei wurde mit Hilfe der Herzechokardiographie die kardiale Auswurf-

leistung (Ejektionsfraktion (EF)) bestimmt und der Grad der linksventrikulären Dysfunktion mittels E/E'-Quotient berechnet. Physiologisch schwankt die Ejektionsfraktion zwischen 54 - 74% bei Frauen und 52 - 74% bei Männern. Reduziert sich die kardiale Auswurfleistung unter diese Referenzwerte, liegt i.d.R. eine Herzinsuffizienz vor (87). Eine linksventrikuläre Dysfunktion kann bereits bei einem E/E'-Quotienten zwischen 8 und 15 auftreten, wobei die Diagnose noch mit weiteren Verfahren gesichert werden muss. Ist der E/E'-Quotient > 15 lässt sich eine linksventrikuläre Dysfunktion eindeutig diagnostizieren. (88). Atherosklerotische Veränderungen der Halsschlagader werden sonographisch anhand der Intima-Media-Dicke (IMD bzw. intima-media-thickness IMT) detektiert. Ist die Intima-Media > 1mm verdickt, gilt dies als pathologische Veränderung (89, 90). Zur Klassifizierung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) wird die Doppler-Verschlussdruckmessung bzw. Ankle-brachial-Index (ABI) verwendet. Bei einem ABI-Werte < 0,9 liegt i.A. eine pAVK vor. Zur weiteren Beurteilung des vaskulären Endorganschadens und Bestimmung des vaskulären Alters wurde im Rahmen der Pulswellenanalyse der Augmentationsindex (Alx) bestimmt. Bei zunehmenden Alter und simultaner Zunahme der Gefäßsteifigkeit steigt der Alx (91). Die mittels der erläuterten apparativen Diagnostik erhobenen Messergebnisse zeigten zum Baseline-Zeitpunkt statistisch signifikant erhöhte Werte in der Psoriasis-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe u.a. im E/E'-Quotient, ABI sowie IMT (vgl. Tabelle 6). Zu diesem Zeitpunkt war die EF in der Psoriasis-Gruppe durchschnittlich ca. 1% niedriger ($62,3 \pm 5,3\%$) gegenüber der Kontrollgruppe ($63,2 \pm 5,8 \%$).

Der Median des E/E'-Quotienten unterschied sich in der Psoriasis-Gruppe um 0,49 (6,02) gegenüber der Kontrollgruppe (5,53; $p = 0,0086$). Die Differenz des ABIs betrug im Mittelwert 0,06 (Psoriasis-Gruppe: $1,04 \pm 0,06$ vs. Kontrollgruppe: $0,98 \pm 0,08$; $p = 0,00016$). Im Median war die IMT der Psoriasis-Gruppe um 0,04 mm dicker als in der Kontrollgruppe (0,58 mm vs. 0,54 mm; $p = 0,026$).

Der Alx zeigte in der Psoriasis-Gruppe den Wert 0,84 (-11,21/7,88) und war damit höher als in der Kontrollgruppe 0,66 (-7,54/12,83). Zum Baseline-Zeitpunkt hatten 3 Teilnehmer (12%) der Psoriasis-Gruppe und 16 Personen (16%) der Kontrollgruppe bereits Plaques. Die Abbildungen 9 - 11 veranschaulichen die Ergebnisse. Die Follow-up Untersuchung zeigte zunehmende Verschlechterungen in der Psoriasis-Gruppe u.a. in der EF, IMT und dem E/E'-Quotienten. Jedoch entwickelten sich in der Kontrollgruppe im Zehnjahresverlauf deutlich mehr Plaques. Darüber hinaus näherten sich die ABI-Werte im Laufe der Entwicklung in beiden Kollektiven an (vgl. Tabelle 6). Im Follow-up betrug die Differenz des Mittelwertes der EF in beiden Gruppen 5,7%. Im

Psoriasis-Kollektiv sank die EF auf $57 \pm 4,6\%$, in der Kontrollgruppe auf $62,7 \pm 4,2\%$ ($p = <0,0001$). Der errechnete Mittelwert des E/E'-Quotienten unterschied sich um 1,36 (Psoriasis-Gruppe: $7,24 \pm 2,21$ vs. Kontrollgruppe: $5,88 \pm 1,73$; $p = 0,0073$). Bei den Psoriatikern blieb der Mittelwert des ABIs relativ konstant, jedoch stieg er in der Kontrollgruppe stärker an (Psoriasis-Gruppe: $1,05 \pm 0,14$ vs. Kontrollgruppe: $1,01 \pm 0,09$; $p = 0,18$). Auch im Zehnjahresverlauf zeigte sich die IMT in der Psoriasis-Gruppe ($0,75 \pm 0,12$ mm) durchschnittlich um 0,07 mm dicker als in der Kontrollgruppe ($0,68 \pm 0,12$ mm; $p = 0,016$). Im Follow-up kehrte sich das Verhältnis des Augmentationsindex zugunsten der Psoriasis-Gruppe um. So betrug der Aix in dieser Gruppe durchschnittlich $14,90 \pm 7,31$ und in der Kontrollgruppe $19,15 \pm 10,56$ ($p = 0,13$). Plaque konnte im Verlauf nur noch bei einer Person der Psoriasis-Gruppe festgestellt werden, d.h. dass sich bei den zwei anderen Psoriatikern der Plaque nicht mehr nachweisen ließ. Jedoch zeigte sich in der Kontrollgruppe eine erhebliche Zunahme der Plaquebildung auf 30% (vgl. Abbildung 9-11).

Tabelle 6: Gegenüberstellung der apparativen Diagnostik der jeweiligen Gruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up

Apparative Diagnostik	Fälle BL (25)	Kontrolle BL (100)	p	Fälle FU (25)	Kontrolle FU (100)	p
EF [%]	62.3 (5.3)	63.2 (5.8)	0.49	57.0 (4.6)	62.7 (4.2)	<0.0001
E/E'	6.02 (5.53/7.35)	5.53 (4.64/6.33)	0.0086	7.24 (2.21)	5.88 (1.73)	0.0073
ABI	1.04 (0.06)	0.98 (0.08)	0.00016	1.05 (0.14)	1.01 (0.09)	0.18
IMT [mm]	0.58 (0.53/0.63)	0.54 (0.49/0.60)	0.026	0.75 (0.12)	0.68 (0.12)	0.016
Aix	0.84 (-11.21/7.88)	0.66 (-7.54/12.83)	0.70	14.90 (7.31)	19.15 (10.56)	0.13
Plaques (ja)	12.0% (3/25)	16.0% (16/100)	0.76	4.0% (1/25)	30.0% (30/100)	0.0080

Kontinuierliche Variablen sind durch Mittelwerte und Standardabweichung, bei schiefer Verteilung durch den Median (IQR) gekennzeichnet. Diskrete Variablen sind durch relative (%) und absolute Häufigkeiten kenntlich gemacht. Signifikante Werte sind **fettgedruckt**.

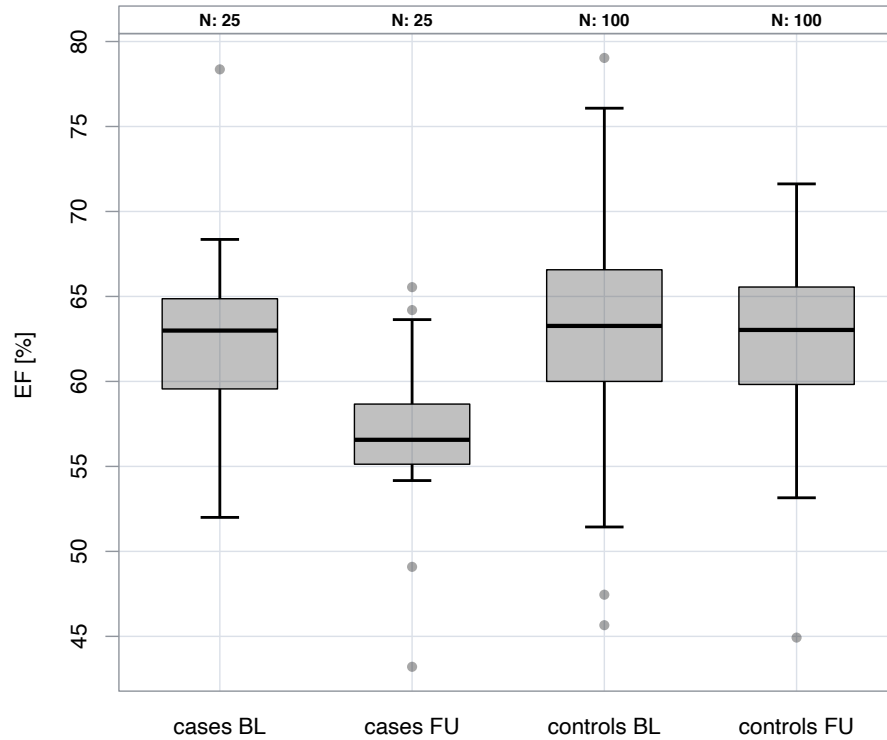


Abbildung 9: Veränderung der EF [%] in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Im Zehnjahresverlauf reduzierte sich die EF [%] in der Psoriasis-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant.

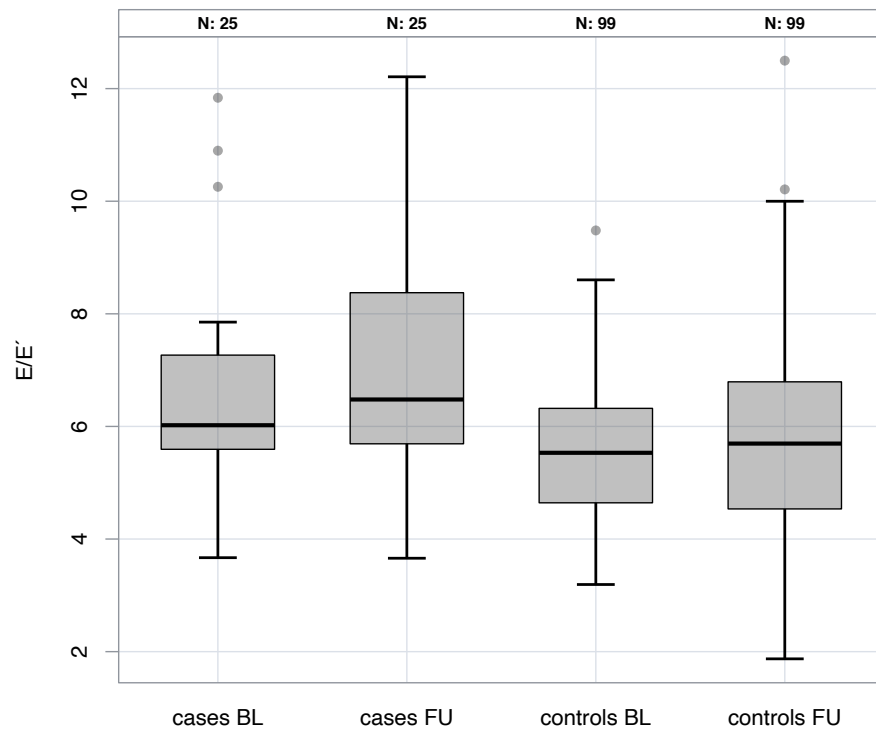


Abbildung 10: Veränderung der E/E' in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Hier zeigt sich zu beiden Zeitpunkten ein statistisch signifikanter erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck in der Psoriasis-Gruppe. Darüber hinaus erhöhte sich der linksventrikuläre enddiastolische Druck im Zehnjahresverlauf der Psoriasis-Gruppe signifikant.

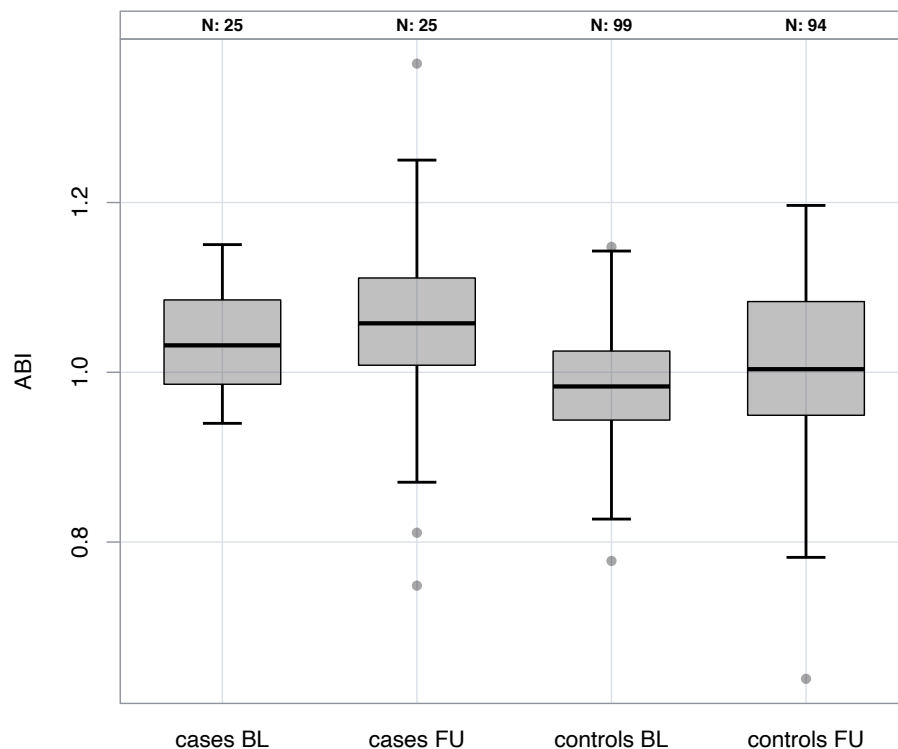


Abbildung 11: Veränderung des ABIs in Psoriasis- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up. Zum Baseline-Zeitpunkt zeigt der ABI in der Psoriasis-Gruppe eine signifikante Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe. Im Follow-up dagegen ist kein signifikanter Unterschied beobachtbar. Jedoch kam es im Zehnjahresverlauf in beiden Gruppen zu einem Anstieg des ABIs.

4.5 Lineare Regression: Baseline, Follow-up und Zehnjahresverlauf

Linearer Regressionsmodelle untersuchen Auswirkungen unabhängiger Variablen auf abhängige Variablen. Existieren Korrelation zwischen diesen Variablen, lässt sich mittels Regressionsanalyse darstellen, wie stark sich abhängige durch unabhängige Variablen erklären lassen (92, 93). Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Regressionsanalysen zum Baseline- (Tabelle 7) bzw. Follow-up-Zeitpunkt (Tabelle 8) und im Zehnjahresverlauf (Tabelle 9) beschrieben. Der Determinationskoeffizient R^2 gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der sich die berechnete Varianz der abhängigen Variable durch unabhängige Variablen erklären lässt (94).

Die einzelnen Regressionsanalysen umfassen 125 Teilnehmer (d.h. 25 Teilnehmer aus der Psoriasis-Gruppe und 100 Teilnehmer aus der Kontrollgruppe), wobei nicht immer von allen 125 Teilnehmern Daten erhoben werden konnten (vgl. Tabelle 7-9). Die gematchte Kontrollgruppe entspricht in der Alters- und Krankheitsverteilung statistisch gesehen der Gesamtbevölkerung.

Als abhängige Variablen wurden: systolischer, diastolischer Blutdruck, Pulsdruck, EF, E/E'-Quotient, ABI, IMT sowie der Aix und als unabhängige Variablen: Geschlecht, Alterung (10 Jahre), Psoriasis festgelegt. Die unabhängige Variable Alterung (10

Jahre) gilt als Surrogat-Parameter. Im Laufe des Alterns wirken diverse schädliche Faktoren auf den menschlichen Körper ein. Da einzelne Auswirkungen dieser schädlichen Effekte in kurzen Zeitabfolgen nur ungenügend erfasst werden können, werden deren Auswirkungen deshalb auf eine Dekade hochgerechnet. So lässt sich anhand dieser Hochrechnung der Verlauf des Alterungsprozesse im Zehnjahresintervall präziser darstellen.

4.5.1 Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse zum Baseline-Zeitpunkt

Die vorliegende Baseline-Regressionsanalyse des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie des Pulsdrucks bestätigte die allgemein bekannten geschlechtsspezifischen Unterschiede (95). So war bei Frauen im Durchschnitt der systolische Blutdruck um 11,2 mmHg (95% KI = -15,4 - (-6,94) mmHg; $p = <0,0001$), der diastolische Blutdruck um 4,44 mmHg (95% KI = -7,61 - (-1,26) mmHg; $p = 0,071$) und der Pulsdruck um 6,72 mmHg (95% KI = -9,79 - (3,65) mmHg; $p = <0,0001$) niedriger als bei den Männern. Dass die Ejektionsfraktion bei Frauen verglichen mit Männern gleichen Alters erhöht ist (96), bestätigte ebenfalls die Analyse. So war die EF bei den Frauen um 2,55% (95% KI = 0,07 - 5,04%; $p = 0,046$) höher als bei den männlichen Probanden. Überraschend ließ sich feststellen, dass der E/E'-Quotienten im Psoriasis-Kollektiv um 1,12 höherer lag, als in der Kontrollgruppe (95% KI = 0,485 - 1,76; $p = 0,0008$). Demnach war bereits zum Baseline-Zeitpunkt der linksventrikuläre enddiastolische Druck erhöht. Atherosklerotische Veränderungen im Gefäßsystem werden u.a. mit dem ABI detektiert. Die Analyse machte in der Psoriasis-Gruppe eine kumulative Erhöhung des ABIs von 0,06 (95% KI = 0,02 - 0,09; $p = 0,0016$) sichtbar, was im Verlauf zu stärkeren vaskulären Degenerationen führt. Die Tabelle 7 zeigt gesundheitsgefährdende schädliche Alterungseffekte auf die IMT, die innerhalb eines Jahrzehnts rein rechnerisch um ca. 0,059 zunimmt (95% KI = 0,003 - 0,081; $p = 0,035$). Die IMT der Psoriasis-Gruppe war zum Baseline-Zeitpunkt verglichen mit der Kontrollgruppe bereits um 0,042 mm (95% KI = 0,021 - 0,097; $p = 0,003$) verdickt. Das bedeutet, dass ein Psoriasis-Patient mit verdickter IMT schon in diesem Moment physisch um 7,1 Jahre stärker gealtert ist als ein faktisch gleichaltriger gesunder Mensch.

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse beider Gruppen zum Baseline-Zeitpunkt

Variablen	N	R ²	Schätzer	L 95% KI	U 95% KI	p
SBD [mmHg]	125	0,19				
Geschlecht (weiblich)			-11,2	-15,4	-6,94	< 0,0001
Alterung (10 J)			-1,59	-5,89	2,72	0,47
Psoriasis (Ja)			1,60	-2,78	5,97	0,48
DBD [mmHg]	125	0,082				
Geschlecht (weiblich)			-4,44	-7,61	-1,26	0,0071
Alterung (10 J)			1,25	-1,99	4,49	0,45
Psoriasis (Ja)			3,04	-0,256	6,34	0,073
Pulsdruck [mmHg]	125	0,153				
Geschlecht (weiblich)			-6,72	-9,79	-3,65	< 0,0001
Alterung (10 J)			-2,84	-5,97	0,294	0,078
Psoriasis (Ja)			-1,44	-4,62	1,74	0,38
EF [%]	125	0,047				
Geschlecht (weiblich)			2,55	0,069	5,04	0,046
Alterung (10 J)			1,53	-1,01	4,06	0,24
Psoriasis (Ja)			-0,437	-3,01	2,14	0,74
E/E'	124	0,098				
Geschlecht (weiblich)			0,297	-0,317	0,910	0,35
Alterung (10 J)			0,168	-0,459	0,796	0,60
Psoriasis (Ja)			1,12	0,485	1,76	0,00077
ABI	124	0,09				
Geschlecht (weiblich)			0,0131	-0,0202	0,0463	0,44
Alterung (10 J)			0,0000408	-0,0334	0,0335	1,0
Psoriasis (Ja)			0,0561	0,0221	0,0901	0,0016
IMT [mm]	125	0,084				
Geschlecht (weiblich)			-0,00352	-0,0407	0,0337	0,85
Alterung (10 J)			0,0586	0,0207	0,0966	0,0030
Psoriasis (Ja)			0,0419	0,00331	0,0805	0,035
Aix	117	0,198				
Geschlecht (weiblich)			12,0	5,01	19,1	0,0011
Alterung (10 J)			14,6	7,53	21,7	< 0,0001
Psoriasis (Ja)			2,31	-5,41	10,0	0,56

Legende: N = Anzahl Untersuchungsteilnehmer, R² = Determinationskoeffizient, Estimate = Schätzer, KI= Konfidenzintervall (95%), signifikante Werte sowie abhängige Variablen **fettgedruckt**

4.5.2 Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse zum Follow-up-Zeitpunkt

Auch im Follow-up war der systolische und diastolische Blutdruck im gesamten weiblichen Untersuchungskollektiv niedriger. Es zeigten sich eine durchschnittliche Blutdruckreduktion systolisch von 6,93 mmHg (95% KI = -12,3 - (-1,53) mmHg; $p = 0,013$) und diastolisch von 4,75 mmHg (95% KI = -8,54 - (-0,95) mmHg; $p = 0,016$) gegenüber

dem männlichen Kollektiv. Zudem offenbarte die Separation in Psoriasis- und Kontrollgruppe höhere diastolische Blutdruckwerte im Psoriasis-Kollektiv. D.h. im Durchschnitt lag die Diastole um 7,03 mmHg (95% KI = 3,1 - 11,0; $p = 0,00064$) höher als im Kontrollkollektiv. Die Echokardiographie offenbarte eine Abnahme der EF um knapp 6% (95% KI = -7,88 - (-3,97); $p = 0,0001$) in der Psoriasis-Gruppe. Auch bewirkten die unabhängigen Variablen Alterung (10 Jahre) und Psoriasis Veränderungen des E/E'-Quotienten sowie der IMT. Kumulativ lag der E/E'-Quotient in der Psoriasis-Gruppe um 1,87 (95% KI = 1,08 - 2,65; $p = < 0,0001$) höher als in der Kontrollgruppe. Bezogen auf eine Dekade bewirken Alterungsprozesse eine Erhöhung des E/E'-Quotienten um 1,65 (95% KI = 0,91 - 1,17; $p = < 0,0001$). Der rechnerisch ermittelte erhöhte linksventrikuläre enddiastolischer Druck führt bei Psoriasis-Patienten dazu, dass diese deutlich schneller altern als Menschen ohne Psoriasis. D.h. sie sind physisch durchschnittlich ca. 11,3 Jahre älter als faktisch gleichaltrige Gesunde. Auch im Follow-up war die IMT der Psoriasis-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe verdickt, nämlich um 0,097 mm (95% KI = 0,0416 - 0,152; $p = 0,0008$). Betrachtet man die Auswirkungen von Alterungsprozesse auf die IMT, so zeigte sich bezogen auf eine Dekade eine Zunahme von 0,083 mm (95% KI = 0,037 - 0,14; $p = 0,001$). Auch hier ist bei Psoriatikern ein schnellerer Alterungsprozess von ca. 11,7 Jahren gegenüber gesunden Menschen feststellbar.

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse beider Gruppen zum Follow-up

Variablen	N	R ²	Schätzer	L 95% KI	U 95% KI	p
SBD [mmHg]	124	0,067				
Geschlecht (weiblich)			-6,93	-12,3	-1,53	0,013
Alterung (10 J)			2,9	-2,34	8,15	0,28
Psoriasis (Ja)			3,68	-1,91	9,27	0,20
DBD [mmHg]	124	0,142				
Geschlecht (weiblich)			-4,75	-8,54	-0,951	0,016
Alterung (10 J)			-0,00661	-3,69	3,68	1,0
Psoriasis (Ja)			7,03	3,10	11,0	0,00064
Pulsdruck [mmHg]	124	0,07				
Geschlecht (weiblich)			-2,19	-5,75	1,38	0,23
Alterung (10 J)			2,91	-0,547	6,37	0,10
Psoriasis (Ja)			-3,35	-7,03	0,339	0,078
EF [%]	125	0,239				
Geschlecht (weiblich)			1,26	-0,620	3,14	0,19
Alterung (10 J)			-0,628	-2,47	1,22	0,51
Psoriasis (Ja)			-5,92	-7,88	-3,97	< 0,0001
E/E'	124	0,218				
Geschlecht (weiblich)			0,424	-0,327	1,17	0,27
Alterung (10 J)			1,65	0,914	1,17	< 0,0001
Psoriasis (Ja)			1,87	1,08	2,65	< 0,0001
ABI	119	0,064				
Geschlecht (weiblich)			-0,0452	-0,0934	0,00287	0,068
Alterung (10 J)			-0,0262	-0,0718	0,0193	0,26
Psoriasis (Ja)			0,0335	-0,0143	0,0812	0,17
IMT [mm]	123	0,134				
Geschlecht (weiblich)			-0,0135	-0,0665	0,0394	0,62
Alterung (10 J)			0,0833	0,0370	0,140	0,001
Psoriasis (Ja)			0,0967	0,0416	0,152	0,00080
Aix	72	0,108				
Geschlecht (weiblich)			6,62	0,265	13,0	0,045
Alterung (10 J)			4,49	-1,01	10,0	0,11
Psoriasis (Ja)			-1,25	-8,58	6,09	0,74

Legende: N = Anzahl Untersuchungsteilnehmer, R² = Determinationskoeffizient, Estimate = Schätzer, KI= Konfidenzintervall (95%), signifikante Werte sowie abhängige Variablen **fettgedruckt**

4.5.3 Ergebnisse der lineare Regressionsanalyse im Zehnjahresverlauf

Im Rahmen der Delta-Regressionsanalyse werden im Zehnjahresverlauf Auswirkungen der unabhängigen auf abhängige Variablen (vgl. Seite 45) ermittelt. Der Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie Pulsdrucks der gesamten Kohorte zeigt einen Anstieg des Blutdrucks systolisch um 0,6 mmHg (95% KI = 0,4 - 0,8

mmHg; $p = < 0,0001$) und diastolisch um 0,54 mmHg (95% KI = 0,35 - 0,73 $p = < 0,0001$) innerhalb dieses zehnjährigen Intervalls. Während dieser Periode entwickelte vor allem das Psoriasis-Kollektiv mit 5,4 mmHg (95% KI = 1,85 - 8,92; $p = 0,0034$) einen deutlich höheren diastolischen Blutdruckwert als die Kontrollgruppe (Blutdruckverlauf von BL zu FU: Psoriasis-Gruppe: 82,4 - 87,6 mmHg vs. Kontrollgruppe: 79,7 - 80,5 mmHg). Auch stieg der Pulsdruck entsprechend in der gesamten Kohorte entsprechend der erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte auf 0,54 mmHg (95% KI = 0,36 - 0,72 mmHg; $p = < 0,0001$) an. Zwischen Baseline und Follow-up erhöhte sich die EF in der Gesamtkohorte um 0,1 % (95% KI = -0,04 - 0,23; $p = 0,16$). Nach deren Ausdifferenzierung in Psoriasis- und Kontrollgruppe ließ sich dagegen eine EF-Reduktion von 5,8% (95% KI = -7,8 - (-3,9); $p = < 0,0001$) im Psoriasis-Kollektiv nachweisen. Der Vergleich des E/E'-Quotienten beider Kollektive erwies einen durchschnittlichen Anstieg des E/E'-Quotienten um 0,56 (95% KI = 0,36 - 0,76; $p = < 0,0001$) zwischen Baseline und Follow-up. Der unabhängige Surrogat-Parameter Alterung (10 Jahre) erhöhte den E/E'-Quotienten um 1,46 (95% KI = 0,75 - 2,16; $p = < 0,0001$) innerhalb der gleichen Dekade. Die Differenzierung des Gesamtkollektivs zeigt besonders bei Psoriatikern eine Erhöhung des E/E'-Quotienten um 1,17 (95% KI = 0,42 - 1,92; $p = 0,0028$) gegenüber der Kontrollgruppe im Zehnjahresverlauf. Das bedeute, dass der erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Druck Psoriatiker physisch betrachtet um 8 Jahre älter macht als sie faktisch sind. Die IMT im gesamten Untersuchungskollektiv erweiterte sich zwischen Baseline und Follow-up um 0,83 mm (95% KI = 0,63 - 1,03; $p = < 0,0001$).

Die Aufgliederung des Gesamtkollektivs verdeutlichte zudem, dass insbesondere bei Psoriatikern die IMT gegenüber der Kontrollgruppe erheblich zunahm, nämlich um 0,064 mm (95% KI = 0,019 - 0,108; $p = 0,0057$). Bezogen auf einen Zehnjahresverlauf wirkt der Surrogat-Parameter Alterung auf die IMT mit einer durchschnittlich Zunahme von 0,05 mm (95% KI = 0,006 - 0,094; $p = 0,027$) ein. Die Zunahme der Verdickung der IMT eines Psoriatikers im Zehnjahresverlauf macht diesen um 12,8 Jahren älter als er faktisch ist.

Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse beider Gruppen im Zehnjahresverlauf

Variablen	N	R ²	Schätzer	L 95% KI	U 95% KI	p
SBD [mmHg] FU	124	0,278				
SBD [mmHg] BL			0,599	0,401	0,797	< 0,0001
Geschlecht (weiblich)			-2,04	-5,45	5,04	0,94
Alterung (10 J)			3,8	-1,02	8,61	0,12
Psoriasis (Ja)			2,58	-2,36	7,51	0,31
DBD [mmHg] FU	124	0,324				
DBD [mmHg] BL			0,539	0,352	0,725	< 0,0001
Geschlecht (weiblich)			-2,35	-5,83	1,12	0,19
Alterung (10 J)			-0,706	-4,12	2,71	0,69
Psoriasis (Ja)			5,39	1,85	8,92	0,0034
Pulsdruck [mmHg] FU	124	0,281				
Pulsdruck [mmHg] BL			0,544	0,364	0,723	< 0,0001
Geschlecht (weiblich)			1,51	-1,84	4,87	0,38
Alterung (10 J)			4,42	1,21	7,63	0,008
Psoriasis (Ja)			-2,70	-5,95	0,522	0,11
EF [%] FU	125	0,250				
EF [%] BL			0,097	-0,037	0,231	0,16
Geschlecht (weiblich)			0,99	-0,911	2,89	0,31
Alterung (10 J)			-0,668	-2,59	1,25	0,50
Psoriasis (Ja)			-5,83	-7,77	-3,89	< 0,0001
E/E' FU	123	0,357				
E/E' BL			0,558	0,358	0,758	< 0,0001
Geschlecht (weiblich)			0,314	-0,375	1,0	0,37
Alterung (10 J)			1,46	0,752	2,16	< 0,0001
Psoriasis (Ja)			1,17	0,419	1,92	0,0028
ABI FU	118	0,12				
ABI BL			0,357	0,102	0,613	0,0072
Geschlecht (weiblich)			-0,046	-0,094	0,002	0,063
Alterung (10 J)			-0,026	-0,073	0,020	0,27
Psoriasis (Ja)			0,013	-0,036	0,061	0,61
IMT [mm] FU	123	0,455				
IMT [mm] BL			0,83	0,631	1,03	< 0,0001
Geschlecht (weiblich)			-0,006	-0,047	0,036	0,77
Alterung (10 J)			0,050	0,006	0,094	0,027
Psoriasis (Ja)			0,064	0,019	0,108	0,0057
Alx FU	69	0,441				
Alx BL			0,378	0,254	0,503	< 0,0001
Geschlecht (weiblich)			4,64	-0,915	10,2	0,11
Alterung (10 J)			-0,361	-5,41	4,69	0,89
Psoriasis (Ja)			-2,33	-8,86	4,19	0,49

Legende: N = Anzahl Untersuchungsteilnehmer, R² = Determinationskoeffizient, Estimate = Schätzer, KI = Konfidenzintervall (95%), signifikante Werte sowie abhängige Variablen **fettgedruckt**

5 Diskussion

Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Erfassung der Auswirkungen einer schweren Psoriasis auf Komorbidität und insbesondere auf das kardiovaskuläre System innerhalb eines mit Biologika oder anderen Systemtherapeutika therapierten Kollektivs im Untersuchungszeitraum von zehn Jahren. Dazu wurden über mehr als zehn Jahre Real-Life-Langzeitdaten einer jungen Psoriasis-Kohorte erhoben und einer Kontrollgruppe ohne Psoriasis gegenübergestellt. Dazu wurde wie bereits oben dargestellt aus der Gutenberg-Psoriasis-Studie eine Subkohorte von 25 Patienten, die zum Baseline-Zeitpunkt (2010) jünger als 45 Jahre waren und unter schwerer Psoriasis (PASI >10) litten, untersucht und nach einem vierfachen oversampling mit 100 Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie verglichen. Der Fokus lag in der kardialen und angiologischen Funktionsdiagnostik und nach Anpassung der Matching-Kriterien wie Geschlecht, Alter und Komorbidität beider Gruppen zeigten die generierten Real-Life-Datensätze auffallende Unterschiede u.a. in anthropometrischen Parametern sowie in den ausgewerteten Ergebnissen der apparativen Diagnostik. Darüber hinaus konnte - trotz einer anti-inflammatorischen Systemtherapie - ein weiterer Anstieg der mit Psoriasis eng assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas, Hypertonie sowie Diabetes mellitus (97) nachgewiesen werden. Im Folgenden werden diese Resultate mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur verglichen und eingehend reflektiert.

5.1 Anthropometrische Messung und Adipositas

Zwischen Adipositas und Psoriasis existiert eine enge Korrelation. Studienergebnisse belegen, dass bei Adipositas - v.a. aufgrund der vermehrten viszeralen Adipozyten - inflammatorische Zytokine verstärkt produziert und anschließend sezerniert werden, was die Entstehung bzw. Verschlimmerung einer Psoriasis triggert (86, 98, 99). Häufig wird in diesem Zusammenhang von einer bidirektionalen Beziehung gesprochen (99), sodass Psoriasis auch als möglicher Risikofaktor für Adipositas anzusehen ist (98, 100). Bereits mit einfachen anthropometrischen Indizes wie BMI oder WHtR lässt sich der kardiovaskuläre Risikofaktor Adipositas adäquat erfassen (101). Die WHO definiert abnormes Gewicht ab einem BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ als Übergewicht und ab $> 30 \text{ kg/m}^2$ als Adipositas (102). Referenzwerte der WHtR sind für Kinder, Erwachsene sowie für beide Geschlechter gleich und werden auf einen Grenzwert von $< 0,5$ festgelegt (103, 104). Eine Limitation des BMIs besteht in der Bestimmung der Gesamtfettverteilung

ohne spezifische Lokalisierung (105). Demgegenüber misst die WHtR die abdominale Fettverteilung (101) und ermittelt per Taillenumfangsmessung die zentrale Fettleibigkeit, die ihrerseits mit dem viszeralen Fettgewebe korreliert (106). Besonders hervorzuheben ist die verstärkte Produktion von Adipokinen im viszeralen Fettgewebe. Diese heizen als Peptidhormone wie Leptin, Resistin, IL-6 oder TNF- α inflammatorische Prozesse an und erhöhen durch die Entstehung von Hypertonie bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen Morbidität und Mortalität (107). Hier wird deutlich, dass die WHtR im Vergleich zu anderen anthropometrischen Indizes am ehesten das kardiometabolische Risiko (103) und damit die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen widerspiegelt (104). Um zu prüfen, wie sich Gewicht und kardiovaskuläres Risiko in der therapierten Psoriasis-Gruppe während einer Dekade ändern, erhob die vorliegende Studie u.a. die Parameter BMI und WHtR. Die jungen Psoriasis-Patienten hatten bereits zum Baseline-Zeitpunkt erhöhte anthropometrische Indizes. Im Median stieg der BMI über einen Zeitraum von zehn Jahren von 28,5 kg/m² auf 29,3 kg/m² geringfügig an. Die durchschnittlich ermittelte WHtR war zur Baseline Visite auch pathologisch erhöht, reduzierte sich minimal im Verlauf von 0,59 auf 0,58. Interessanterweise blieb die Verteilung der adipösen Psoriatiker mit 44% zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline und Follow-up konstant. Demgegenüber gab es in der Kontrollgruppe nur grenzwertig pathologische Veränderungen in den anthropometrischen Indizes. So verschlechterte sich der Median des BMIs minimal von 25,1 kg/m² auf 26,0 kg/m² und der Mittelwert der WHtR von 0,50 auf 0,53. Jedoch stieg die Anzahl adipöser Teilnehmer in der Kontrollgruppe von 3 auf 16% deutlich an, wobei die Anzahl im Vergleich zur Psoriasis-Kohorte immer noch niedriger war (16% vs. 44% $p = 0,0052$). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse bestätigen das in der Literatur beschriebene kardiovaskuläre Risiko und die Prävalenz von Adipositas bereits bei jungen Psoriatikern gegenüber Nicht-Psoriatikern. Garshick et. al. stellen in Ihrer Übersichtsarbeit bei Patienten mit Psoriasis ein um 50 % höheres kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko gegenüber der gesunden Allgemeinbevölkerung fest (108). Das per WHtR ermittelte Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen war im Psoriasis-Kollektiv zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt deutlich höher verglichen mit der Kontrollgruppe (BL: 0,59 vs. 0,50 $p = <0,0001$; FU: 0,58 vs. 0,53 $p = 0,0060$). Als einer der möglichen Gründe ist hier die erhöhte inflammatorische Aktivität des viszeralen Fettgewebes denkbar, die als generalisierte metabolische Entzündung langfristig zur Atherosklerose führt (109). Eine seit längerem diskutierte Hypothese formuliert, dass eine erfolgreiche entzündungshemmende Psoriasis-Therapie auch die systemische Entzündungslast reduziert und somit

die Entwicklung von Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen verringert (110, 111). Von biologischen Wirkstoffen wird im Allgemeinen eine effektivere Blockierung der gemeinsamen Pathomechanismen erwartet (110), was bislang noch nicht hinreichend bestätigt ist. Inwieweit im zehnjährigen Untersuchungsverlauf die Abnahme der WHtR (von 0,59 auf 0,58) in der Psoriasis-Kohorte auf entzündungshemmende Systemtherapien - insbesondere auf Biologika - zurückzuführen ist, lässt sich nicht beweisen. Jedoch verweist der Anstieg der WHtR (von 0,50 auf 0,53) in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum auf einen möglichen Zusammenhang. Das vorliegende Studienkollektiv ist zu klein, um allgemeingültige Schlussfolgerungen zu ziehen, jedoch unterstreichen unsere Ergebnisse die in der Literatur diskutierten Tendenzen sogar in der jüngeren Kohorte. Weiterhin erhielten unsere Patienten nahezu alle Systemtherapeutika, die der inflammatorischen Komponente entgegenwirken. Zur weiteren Überprüfung und Bestätigung der Zusammenhänge sollten künftig größere Kollektive untersucht werden.

Eine erhöhte Prävalenz von Adipositas bei Psoriatikern belegen bereits diverse epidemiologische Studien (67). So diagnostiziert z.B. das große PSOLAR-Register mit mehr als 11.000 Psoriasis-Patienten bei 48% der Registrierten eine Adipositas (67). Armstrong et al. stellen in einer umfangreichen Metaanalyse bei Psoriasis-Patienten gegenüber Personen ohne entzündliche Dermatose ein um 50% höheres Risiko an Fettleibigkeit zu erkranken, fest (112). Henseler und Christophers bestätigen in ihrer registerbasierten Studie entsprechende Ergebnisse (113, 114).

Ebenso war die Adipositas-Prävalenz in der Gutenberg-Psoriasis-Studie bei Patienten mit Psoriasis verglichen mit Patienten ohne Psoriasis höher (BL: 44% vs. 3% $p = < 0,0001$; FU: 44% vs. 16% $p = 0,0052$) und bekräftigt damit die bekannten epidemiologischen Daten sogar in diesem jüngeren Kollektiv. Additiv wirken sich Krankheitsbeginn sowie Krankheitsschwere negativ auf Adipositas aus. So belegt eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA, dass bereits Kinder mit Psoriasis fettleibiger sind als Kinder ohne Psoriasis (11). Eine systematische Übersichtsarbeit bringt den Schweregrad einer Psoriasis mit steigendem BMI in Verbindung (115). Dies bestätigt auch Ko et al. in ihrer aktuell durchgeführten Metaanalyse und berichten von positiven Korrelationen zwischen Krankheitsschwere und steigendem BMI (99). Die oben genannten Einflussfaktoren sind auch in unserer untersuchten Psoriasis-Gruppe nachzuweisen und liefern weitere Gründe für eine erhöhte Prädisposition der Adipositas. So wurden in die Gutenberg-Psoriasis-Studie nur Patienten mit schwerer Psoriasis - also PASI- bzw. BSA-Wert > 10 - eingeschlossen. Ferner litten 13 der 25 Psoriatiker bereits seit

ihrer Kindheit mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 35 Jahren bis zum Follow-up-Zeitpunkt an dieser Krankheit (vgl. Kapitel 3.3).

Obwohl die Anzahl adipöser Psoriatiker in der untersuchten Kohorte in toto stagnierte, zeichnet sich in der Auswertung des BMIs eine minimale Zunahme ab. Wie oben beschrieben, erhöht sich der BMI im Median von 28,5 kg/m² auf 29,3 kg/m² im Psoriasis-Kollektiv. Psoriasis per se, aber auch die angewandte Systemtherapie könnten als Auslöser für diesen Anstieg in Betracht kommen. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine simultane Biologika-Behandlung mittelschwerer bis schwerer Psoriasis zu Körpergewichtserhöhung und folglich zur Erhöhung des BMIs führen kann (113). So zeigt eine italienische retrospektive Analyse von 230 Psoriasis-Patienten eine frühzeitige und signifikante Körpergewichtszunahme unter Anti-TNF- α -Therapie verglichen mit anderen Systemtherapeutika (116). Ebenso weist die Studie von Gisondi et. al. mit 140 Studienteilnehmern eines Psoriasis-Kollektivs innerhalb einer sechs monatigen Behandlung mit TNF- α -Blocker eine signifikante Körpergewichtszunahme nach (117). Darüber hinaus untersuchen Studien die Assoziation zwischen den verabreichten Biologika-Gruppen und Gewichtszunahme. So stellen Gisondi et.al. in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass moderne Biologika-Gruppen wie IL-17- und IL-12/23-Blocker im Gegensatz zu TNF- α -Blockern das Körpergewicht nicht erhöhen. Als Grundlage ihrer Arbeit dienten u.a. die einjährigen klinischen Studien FIXTURE und ERASURE mit mehr als 2000 Probanden. Zudem nutzten sie eine italienische sieben Monate umfassende prospektive multizentrische Studie mit 162 Psoriasis-Patienten (118, 119). Trotz der kurzen Beobachtungszeiträume konnten oben genannten Unterschiede schon festgestellt werden. Als mögliche pathophysiologische Erklärung gilt die verminderte Leptinsekretion aus dem Fettgewebe aufgrund der TNF- α -Inhibition. Dadurch wird das Hungergefühl weniger stark gehemmt, folglich steigt das Bedürfnis nach Nahrungszufuhr und damit i.d.R. gleichfalls das Körpergewicht (113, 116). Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, werden in der untersuchten Psoriasis-Gruppe 11 Teilnehmer mit TNF- α -Inhibitoren behandelt, wovon 8 Teilnehmer bereits seit der Baseline diese Therapie erhielten. Möglicherweise ist der Anstieg des BMIs dieser 8 Psoriatiker ebenfalls auf die zehnjährige Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren zurückzuführen. Hier zeigt sich gewissermaßen eine Limitation der ersten Datenauswertung, da die Analyse auf das gesamte Psoriasis-Kollektiv und nicht auf den einzelnen Studienteilnehmer der kleinen Kohorte individuell bezogen wurde und die Therapien im Zehnjahresintervall aus unterschiedlichen Gründen auch geändert wurden.

In einer dieser Dissertation nachfolgenden Datenauswertung soll die individuelle Komorbidität und Biologikatherapie pro Studienteilnehmer gegenüber gestellt werden, damit individuelle Rückschlüsse dahingehend erfolgen können, wie sich z.B. die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren auf das Körpergewicht tatsächlich auswirkt. Interessanterweise ist darauf hinzuweisen, dass in der Psoriasis-Gruppe im Untersuchungsverlauf die Vergabe vor allem von modernen Biologika-Gruppen wie IL-17 oder IL-12/23 zunahm (vgl. Kapitel 3.3). Additiv ließe sich dadurch die in der aktuellen Literatur vorgetragene These - moderne Biologika-Gruppen hätten keinen Einfluss auf die Körpergewichtszunahme - im Untersuchungskollektiv über ein Zehnjahresintervall überprüfen.

5.2 Hypertonie und Diabetes mellitus

Der Zusammenhang zwischen Psoriasis und Hypertonie wird seit Jahren ausgiebig erörtert. Wie in der Literaturdiskussion in Kapitel 2.5. erwähnt, gilt Bluthochdruck als endogener Risikofaktor, der eine Psoriasis triggern kann, und zählt zu den häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Er wird als einer der wichtigsten Ursachen für inflammatorische zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen angenommen (120, 121). Psoriatiker sind von Bluthochdruck häufiger betroffen als Patienten ohne Psoriasis (121, 122). Armstrong et al. untersuchten überdies die These, inwieweit das Risiko für Hypertonie mit dem Schweregrad der Psoriasis interagiert. Dabei stellten sie fest, dass eine schwere Psoriasis mit einem höheren Hypertonie-Risiko verbunden ist (123). Auch in unserem verhältnismäßig jungen Kollektiv hatte die Kohorte mit schwerer Psoriasis eine höhere Prävalenz von Hypertonie. Bereits zum Baseline-Zeitpunkt waren 20% der jungen Teilnehmer von Bluthochdruck betroffen. In der Kontrollgruppe litten nur 10% unter Bluthochdruck (5/25 vs. 10/100, $p = 0,18$). Trotz adäquater medizinischer Betreuung und Psoriasis-Behandlung stieg im zehnjährigen Untersuchungszeitraum die Zahl der Hypertoniker auf 53% in der Psoriasis-Gruppe, wohingegen nur 27% in der Kontrollgruppe eine Hypertonie entwickelten (13/25 vs. 27/100, $p = 0,029$). Betrachtet man die Prävalenz der Hypertonie beider Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten, sind Psoriatiker fast doppelt so häufig betroffen wie die Kohorte ohne Psoriasis. Diese gewonnenen Ergebnisse stimmen mit denen in der Literatur genannten überein. So untersuchte eine prospektive Studie 70 Psoriatiker im Alter von durchschnittlich 54 Jahren und wies bei 54,28% der Teilnehmer Bluthochdruck nach (124). Ebenso belegen Rosa et al. in einer Beobachtungsstudie bei 59,2% der 98

mittelschwer bis schwer erkrankten Psoriasis-Patienten im durchschnittlichen Alter von 49 Jahren einen erhöhten Blutdruck (125). In den Forschungsarbeiten von Sommer et al. (126) zeigt sich die Häufigkeit von Bluthochdruck bei Psoriasis-Patienten dreimal bzw. bei Ghiasi et. al. (127) fast zweimal so hoch wie in der jeweiligen Kontrollgruppen. Eine weitere Studie aus dem Nahen Osten berücksichtigt Bluthochdruck besonders in Abhängigkeit der Psoriasis-Schwere. Dabei hatten bereits bei einem Altersdurchschnitt von 52 Jahren 40,3 % der Patienten mit schwerer Psoriasis (PASI > 10), 32% der Patienten mit leichter-mittelschwerer Psoriasis (PASI < 10) und 11,9% der Teilnehmer aus der Kontrollgruppe eine Hypertonie (128).

Die vorliegende Arbeit untersuchte über zehn Jahre neben der Prävalenz auch die spezifische Entwicklung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte. Passend zur Prävalenz erhöhten sich die durchschnittlichen Blutdruckwerte in der Psoriasis-Gruppe stärker (BL: 125/82 mmHg und FU: 128/88 mmHg) als in der Kontrollgruppe (BL: 123/80 mmHg und 124/80 mmHg). Auffällig war im Follow-up in der Psoriasis-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich höherer diastolischer Blutdruck. Diese Beobachtung wurde mit Hilfe von Regressionsmodellen weiter analysiert. Es zeigte sich, dass zum Follow-up Zeitpunkt die Diastole im Durchschnitt um 7,03 mmHg (95% KI = 3,1 - 11,0; $p = 0,00064$) höher lag als im Kontrollkollektiv. Auch die Delta-Regressionsanalyse ergab im zehnjährigen Untersuchungsintervall einen um 5,4 mmHg höheren diastolischen Blutdruckwert als in der Kontrollgruppe (95% KI = 1,85 - 8,92; $p = 0,0034$). Anhand dieser Ergebnisse lässt sich ableiten, dass Psoriatiker im Verlauf ihrer zehnjährigen Erkrankung einen durchschnittlich um 5,4 mmHg höheren diastolischen Blutdruck haben als Patienten ohne Psoriasis. Trotz adäquater Psoriasis Behandlung und PASI-Reduktion stieg das kardiovaskuläre Risiko in der Psoriasis-Gruppe im Untersuchungsverlauf weiter an. Ab einem diastolischen Blutdruck (DBP) > 75 mmHg ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht und ab einem DBP > 90 mmHg nimmt die Gefahr kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz zu (129-131). Auch besteht ab einem DBP > 80 mmHg ein Schlaganfallrisiko, dessen Schwere mit der Höhe des diastolischen Blutdrucks (132) korreliert. Im Psoriasis-Kollektiv stieg der DBP im Durchschnitt von 82 mmHg auf 88 mmHg und somit stieg das Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse. In der Kontrollgruppe hingegen blieb der DBP von durchschnittlich 80 mmHg im Verlauf konstant. In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Blutdruckentwicklung von Psoriasis-Patienten. Eine Studie mit 28 PsA Patienten (Durchschnittsalter 51

Jahre), die mit TNF- α -Blockern behandelt wurden, zeigte innerhalb eines fünfjährigen Behandlungszeitraums eine Abnahme des diastolischen Blutdrucks bei gleichbleibender Systole (133). In anderen Studien war der DBP bei Psoriatikern dagegen signifikant größer als in der Kontrollgruppe (134, 135) und unterstreicht unsere Ergebnisse. Über die Gründe der Blutdruckzunahme in unserem jungen Psoriasis-Kollektiv lässt sich vermuten, dass eine mögliche Ursache im ausgewählten Kollektiv der Gutenberg-Psoriasis-Studie selbst liegen kann. Nur Patienten mit schwerer Psoriasis (PASI > 10) wurden eingeschlossen und wie oben angeführt, korreliert das Hypertonie-Risiko mit der Schwere der Psoriasis. Zudem beeinflusst das Alter sowie die Krankheitsdauer den Blutdruck. So stellte das Team von Altobelli fest, dass Psoriatiker nach dem 40 Lebensjahr ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Bluthochdruck haben, welches zudem mit der Alterszunahme weiter steigt (124). Andere Studien brachten die Häufigkeitszunahme mit einer längeren Psoriasis Erkrankungsdauer in Verbindung (124, 136). Diese Einflussfaktoren lassen sich auch in unserer Psoriasis-Gruppe nachweisen und können die gestiegenen Blutdruckwerte möglicherweise erklären. Das durchschnittliche Patientenalter in unserer Kohorte betrug zum Baseline-Zeitpunkt 37,8 Jahre und im Follow-up 48,1 Jahre bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 20 Jahren bei Baseline bzw. 30 Jahren bei Follow-up (vgl. Kapitel 3.3.). Ebenso geht die juvenile Psoriasis aufgrund des frühen Krankheitsbeginns und Persistenz mit einer langen Erkrankungsdauer einher. In unserer Psoriasis-Kohorte sind 13 Teilnehmer seit Ihrer Kindheit an Psoriasis erkrankt. Ferner ist die juvenile Psoriasis mit einem zweifach häufigeren Auftreten von Bluthochdruck assoziiert (47) und ist somit als weiterer Einflussfaktor für die Blutdruckzunahme anzusehen.

Auch die Adipositasverteilung im Kollektiv beeinflusst die festgestellten Blutdruckergebnisse. Adipöse Personen haben eine um 3,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, Bluthochdruck zu entwickeln (137). Vor allem abdominale Fettleibigkeit stört über eine vermehrte Sekretion von Adipokine das endokrine System und erhöht das Risiko für Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ II (138).

Zu bedenken ist in unserer Kohorte, dass die systemische Behandlung mit Cyclosporin mit einem Blutdruckanstieg assoziiert sein kann (139, 140). Zum Baseline-Zeitpunkt wurden vier Psoriasis-Patienten mit Cyclosporin behandelt, die erst im späteren Behandlungsverlauf nach durchschnittlich 47 Monaten auf Biologika umgestellt wurden. Inwieweit die Cyclosporin-Gabe den Blutdruck der Patienten erhöht hat, lässt sich mit unserer Datenauswertung nicht beantworten. Hier wäre, wie in Kapitel 5.1 angedeutet, eine erweiternde Datenauswertung notwendig, die die einzelnen Studienteilnehmer

individuell analysiert. Ferner könnte in einer zweiten Auswertung unserer Daten geprüft werden, wie sich die langjährige Biologika-Gabe auf den Blutdruck im Verlauf auswirkt. Dadurch könnte die bislang begrenzte Datenlage in der Literatur (110), die diesen Zusammenhang untersucht, relativiert werden. Es zeigt sich in diesem Punkt erneut die Relevanz unseres durchgeführten Pilotprojekts bzw. des angewandten Studiendesigns und begründet die wiederholt geforderten weiteren Analysen.

Neben der Hypertonie zeigen klinische Studien eine erhöhte Komorbidität von Diabetes mellitus Typ II (DM Typ II) mit Psoriasis (141). Unabhängig von traditionellen Risikofaktoren für Diabetes ist Psoriasis mit einem höheren Diabetesrisiko assoziiert (32). DM Typ II entsteht aufgrund einer peripheren Insulinresistenz bei relativem Insulinmangel (142). Als möglicher Erklärungsansatz für ein gemeinsames Auftreten von DM Typ II und Psoriasis wird auch hier die systemische Entzündung angenommen, die von der Psoriasis ausgeht. Zirkulierende Entzündungsmediatoren wie IL-6, IL-17/23, TNF- α oder Leptin stören Insulinrezeptoren und reduzieren die Insulinsensitivität (141, 143). Einzelne Reviews weisen in ihren Analysen eine durchschnittliche Prävalenz von DM Typ II zwischen 10 und 20 % aus, was deutlich höher ist als in der Normalbevölkerung (140, 144). So liegt z.B. in Deutschland die DM Typ II Prävalenz bei nur ca. 6,5% (145). Neueste Forschungsergebnisse legen nahe, dass die Schwere der Psoriasis die Wahrscheinlichkeit einer Insulinresistenz und damit das Diabetesrisiko bestimmt (32). Die ausgewerteten Daten unserer Psoriasis-Gruppe bekräftigen die Ergebnisse anderer Studien, denn im Follow-up lag die Prävalenz von Diabetes bei durchschnittlich 16%. Innerhalb der Untersuchungszeitpunkte Baseline und Follow-up vervierfachte sich die Prävalenz in der Psoriasis-Gruppe (BL:4% zu FU:16%), wohingegen die Kontrollgruppe nur eine Verdopplung zeigte (BL: 1% zu FU: 2%). Im Follow-up litten Psoriatischer signifikant häufiger unter Diabetes (16% vs. 2%, $p = 0,015$). Die Zunahme des Diabetes lässt sich durch die Psoriasis und andere Komorbidität erklären. Wie bereits in der Literaturdiskussion dargestellt, gilt die Psoriasis per se als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes (139). Ebenso kann die gesteigerte Gewichtszunahme im Kollektiv ein weiterer Erklärungsansatz sein. Die aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzten Adipokine steigern die systemische Entzündungslast und führen im Verlauf zur Insulinresistenz (vgl. Kapitel 2.9). Langfristig kommt es über die vaskuläre Entzündung und Endothelschädigung zur atherosklerotischen Plaquebildung und Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (146). Hier bekräftigt sich,

dass Psoriatiker trotz adäquater Therapie einem gesteigerten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ausgesetzt sind.

5.3 Atherosklerose

Die bisher ausgewerteten Daten verweisen allesamt auf eine Zunahme des kardiovaskulären Risikoprofils in der Psoriasis-Gruppe über den zehnjährigen Behandlungszeitraum. Besonders die kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas, Hypertonie und Diabetes führen über eine vaskuläre Entzündung und endothelialer Dysfunktion zur Atherosklerose. Ferner ist die Psoriasis selbst Initiator für die Atherosklerose und wird mit der Theorie „zwei Plaques für ein Syndrom“ erklärt. Diese besagt, dass die atherosklerotischen und psoriatischen Plaques im Zytokinprofil sowie auf molekularer Ebene übereinstimmen und mit einer ähnlichen Infiltration von Entzündungszellen einhergehen (140). Die Inzidenz von Atherosklerose ist bei Psoriatikern erhöht und es scheint einen direkten Zusammenhang mit dem Schweregrad der Psoriasis zu geben (135). Die Messung der Carotis-Intima-media-Dicke (CIMT) gilt als gut validierter Marker einer generalisierten subklinischen Atherosklerose (147, 148). Besondere Bedeutung erhält die CIMT-Messung in der Vorhersage kardiovaskulärer Erkrankungen (147). Wie in der Literaturdiskussion erwähnt, führt bereits die juvenile Psoriasis zu Stoffwechselerkrankungen und steigert das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine Messung der CIMT bei juveniler Psoriasis ergab im Rahmen einer Studie einen signifikanten Anstieg der CIMT verglichen mit gleichaltrigen gesunden Kindern und bestätigt das oben genannte Risiko (149). Ebenfalls wies eine systemische Literaturrecherche den Befund einer höheren CIMT bei erwachsenen Psoriasis-Patienten nach. Darüber hinaus existiert eine Korrelation zwischen dem PASI-Wert und der CIMT (110). Passend dazu zeigten sich in indischen und brasilianischen Querschnittsstudien bei Psoriasis-Patienten eine signifikant höhere CIMT (0,61 mm bzw. 0,72 mm) als in der gesunden Vergleichsgruppe (0,37 mm bzw. 0,61 mm) (135, 150). Die beschriebenen Ergebnisse decken sich mit unseren Beobachtungen. So stieg über die Studiendauer von zehn Jahren die Intima-media-Dicke in der Psoriasis-Gruppe von 0,58 mm auf 0,75 mm an. Verglichen mit der Kontrollgruppe war die IMT in der Psoriasis-Gruppe zu beiden Zeitpunkten signifikant höher (BL: 0,58 mm vs. 0,54 mm, $p = 0,026$; FU: 0,75 mm vs. 0,68 mm, $p = 0,016$). Ferner untersuchten wir mittels Regressionsanalysen die Auswirkungen einer Psoriasis-Erkrankung auf die IMT. In der Baseline-Untersuchung war die CIMT der Psoriasis-Gruppe bereits um 0,042 mm und im Follow-up um 0,097

mm größer als in der Kontrollgruppe (95% KI = 0,021 - 0,097, $p = 0,003$ und 95% KI = 0,0416 - 0,152; $p = 0,0008$). Adjustiert an den schädlichen Surrogat-Parameter Alterung (10 Jahre) zeigte sich, dass ein Psoriasis-Patient in diesem Moment physisch gleichsam um 7,1 (BL) bzw. 11,7 Jahre (FU) stärker gealtert war als ein faktisch gleichaltriger gesunder Mensch (vgl. Kapitel 4.5.). Die Delta-Regression untersucht darüber hinaus die Auswirkungen der Psoriasis auf die IMT im Zehnjahresverlauf. Als Ergebnis wurde eine durchschnittliche Vergrößerung der IMT von 0,064 mm in der Psoriasis-Gruppe sichtbar. Damit wäre ein Psoriatiker im Verlauf seiner zehnjährigen Erkrankungsdauer durchschnittlich 12,8 Jahre älter als ein faktisch gleichaltriger gesunder Mensch. Trotz systemischer Therapie schritt bemerkenswerterweise die subklinische Atherosklerose in dieser kleinen jungen Kohorte voran und erhöhte die CIMT signifikant. Dies ist nicht übereinstimmend mit den bislang publizierten Ergebnissen in der Literatur. So zeigt z.B. eine ungarische prospektive Studie signifikante Besserungen der CIMT bei Psoriasis-Patienten nach einer sechsmonatigen Anti-IL-17-Behandlung (151). Bei 30 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter einjähriger TNF- α -Inhibition ergab die Sonographie der Karotiden eine ebenfalls signifikante Reduktion der IMT(152). Eine weitere achtmonatige Längsschnittstudie untersuchte die CIMT bei 53 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (PASI ≥ 5), die mit Methotrexat bzw. IL-12/23-Inhibitoren behandelt wurden. Auch dort reduzierte sich die CIMT, jedoch waren die Unterschiede in diesem Kollektiv nicht signifikant (148). Zu diskutieren bleibt, inwieweit die Wirkungen von Biologika bei geringer Krankheitslast oder auch früherer Vergabe einen positiven Einfluss auf Komorbidität wie CIMT hat. Einschränkend ist anzumerken, dass die erwähnten Studien im Gegensatz zu unserer Untersuchung nur sehr kurze Beobachtungszeiträume erfassten und nicht nur junge schwer betroffene Patienten mit langer Erkrankungsdauer untersuchten. Demgegenüber bekunden Studienergebnisse mit einem fünfjährigen Behandlungsverlauf einer mit TNF- α -Blocker therapierte PsA-Kohorte nur eine verlangsamte Progression der subklinischen Atherosklerose (133). Ebenso zeigt eine randomisierte Kontrollstudie unter IL-12/23-Inhibition eine Reduktion der aortalen Gefäßentzündung über einen zwölfwöchigen Zeitraum. Jedoch war nach 52 Wochen der positive Effekt nicht mehr nachweisbar (153). Es scheint, dass die positiven Effekte nur über kurze Zeiträume auftreten und langfristig abnehmen. Die beiden letztgenannten Studien unterstreichen somit unsere gewonnenen Erkenntnisse in der kleinen jungen Psoriasis-Kohorte mit sowohl schwerer als auch langer Krankheitsaktivität und bestätigen den von uns gewählten Forschungsansatz. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die Auswirkung der System-

therapeutika bzw. Biologika auf die CIMT bei Psoriasis-Patienten bisher nur in wenigen Publikation reflektiert wurden (148).

Schreitet der Krankheitsprozesses der subklinischen Atherosklerose voran, entwickelt sich im späteren Krankheitsstadium Plaque (147). Überraschenderweise reduzierte sich in unserer Psoriasis-Gruppe die per Ultraschall optisch erfasste Prävalenz von Plaque von 12 auf 4 % während des zehnjährigen Untersuchungsverlaufs. In der Kontrollgruppe kam es dagegen im gleichen Zeitraum zu einer erheblichen Plaquebildung, nämlich von 16 auf 30 %. Möglicherweise steht im Psoriasis-Kollektiv die Plaquereduktion mit der Biologika-Therapie im Zusammenhang. Die bereits oben erwähnte ungarische prospektive Studie zeigte ebenfalls eine Reduktion nicht verkalkter Plaques (151). Auch Elnabawi et. al. stellten in einem einjährigen Behandlungszeitraum mit Biologika eine Reduktion fibrös-fetthaltige Plaques in den Herzkranzgefäßen fest (13, 153).

5.4 Kardiovaskuläre Erkrankung

Der Begriff kardiovaskuläre Erkrankung fasst Krankheiten wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfall oder auch Herzinsuffizienz zusammen. Letztere zählt zu den bedeutendsten kardiovaskulären Erkrankungen. Psoriasis-Patienten sind mit einem erhöhten Risiko behaftet (154). Das Ergebnis einer kürzlich durchgeführte Metaanalyse deckte ein um ca. 30% höheres Risiko für Herzinsuffizienz bei Psoriasis-Arthritis gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf (155, 156). Das relative Risiko ist mit schwerer Psoriasis insgesamt 1,53-mal höher gegenüber Gesunden (157). Insgesamt nimmt das Risiko für eine Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Krankheitslast, -dauer, Geschlecht und steigendem Alter zu. Je nach Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe schwankt die Inzidenz von Herzinsuffizienz zwischen 20 und 60% wie Studien zeigen (156, 157). Aufgrund der Psoriasis bedingten endothelialen Dysfunktion und arteriellen Gefäßsteifigkeit kann sich die Nachlast am Herzen erhöhen und im Verlauf zur Herzinsuffizienz führen (158). Auch kann eine generalisierte hohe systemische Entzündungslast zur Entstehung und Progression zu dieser Erkrankung beitragen (158). Trotz der aktuell noch begrenzten Datenlage zum Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Psoriasis (156), verweisen einige Studien auf ein vermehrtes Auftreten von linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion bei Psoriatikern (159, 160). Bei Untersuchungen von Patienten mit juveniler Psoriasis zeigte sich der linke Ventrikel bereits vergrößert und in der Echokardiographie eine einge-

schränkte diastolische Funktion (149). Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion gilt neben der erhaltenen Ejektionsfraktion ($EF > 50\%$) als eines der Definitionskriterien der diastolischen Herzinsuffizienz (161). Mit Hilfe von E/E' in der Echokardiographie kann der Grad der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion ermittelt und zugleich der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) geschätzt werden (162, 163). Unsere Auswertungen der echokardiografischen Untersuchung ergab zum Baseline-Zeitpunkt in der Ejektionsfraktion ($EF \%$) annähernd gleiche Werte zwischen Psoriasis-Gruppe (62,3 %) und Kontrollgruppe (63,2 %), während sich der E/E' -Quotienten bereits unterschied (Psoriasis-Gruppe: 6,02 vs. Kontrollgruppe: 5,53, $p = 0,0086$). In den Regressionsanalysen manifestiert sich in der Psoriasis-Gruppe im Follow-up eine deutliche Abnahme der EF um knapp 6% (95% KI = -7,88 - (-3,97); $p = 0,0001$). Ebenso erhöhte sich in dieser der E/E' -Quotient um Faktor 1,22 während des Zehnjahresverlaufes und war zum Follow-up-Zeitpunkt um 1,87 (95% KI = 1,08 - 2,65; $p < 0,0001$) höher als in der Kontrollgruppe. Der schädliche Surrogat-Parameter Alterung (10 Jahre) wirkte sich auf den E/E' -Quotient aus und offenbart, dass unsere Teilnehmer des Psoriasis-Kollektivs im Follow-up bzw. über den zehnjährigen Beobachtungsverlauf physisch gleichsam um 11,3 (FU) bzw. 8 Jahre älter sind als gleichaltrig Gesunde. Diese Resultate bekräftigen die i.A. verkürzte Lebenserwartung von Psoriasis-Erkrankten (86). Trotz aller oben aufgelisteten noch im physiologischen Referenzbereichen liegenden Ergebnisse sind Entwicklungstendenzen zu einer diastolischen Herzinsuffizienz mit EF -Abnahme und LVEDP-Anstieg deutlich erkennbar, d.h. die subklinische myokardiale Dysfunktion schreitet offensichtlich über die Zeit voran. Dieser beobachtete Gesamtprozess regt dazu an, frühzeitig präventive kardiologische Vorsorgeuntersuchungen zu etablieren sowie Patienten mit hoher Krankheitslast interdisziplinär zu betreuen.

Eine kürzlich erschienene Studie bekräftigt dieses präventive Erfordernis, u.a. weil eine Psoriasis-Erkrankung insbesondere mit hoher Krankheitsaktivität als unabhängigen Risikofaktor für Herzinsuffizienz zu betrachten ist (156).

5.5 Stärken und Schwächen der Studie:

Die vorliegende Arbeit liefert die in der aktuellen Literatur mit Nachdruck wiederholt geforderten Real-Life-Langzeitdaten. Unsere Subkohorte mit jungen schwer betroffenen Psoriasis-Patienten unter Systemtherapie wurde über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet. Bei der Literaturrecherche fanden sich nur wenige

Kohortenstudien mit gleich langen Beobachtungszeiträumen, vorwiegend nur über ein Jahr. Um Confounder möglichst auszuschließen, wurde die Kontrollgruppe nach Alter, Geschlecht und Komorbidität gematcht. Um den geringen Altersunterschied zwischen Psoriasis- und Kontrollgruppe auszugleichen, erfolgte in den Analysen deshalb eine Altersstandardisierung (Alters-Adjustierung). Neben den genannten Stärken ist insbesondere die Auswahl der Kontrollgruppe hervorzuheben, denn sie greift auf die außergewöhnlich große und randomisierte Kohorte der rheinlandpfälzischen Gutenberg-Gesundheitsstudie zurück. Ihre mehr als 15.000 Teilnehmern bieten optimale Voraussetzungen für ein gematchtes Sampling. Überdies konnte mit einem vierfachen oversampling die Power der Datenanalyse erheblich angehoben werden. Für die apparative Diagnostik bestanden präzise Standardarbeitsanweisung und Untersuchungsabläufe, sodass eine Repräsentativität hinreichend gesichert und erreicht wurde.

Trotzdem ist Variabilität zwischen den Untersuchern immer möglich und kann somit die Datenerhebung beeinflussen. Zusätzliche Einschränkungen sind u.a. eine begrenzte Stichprobengröße, ungleiche Geschlechterverteilung und die Behandlung mit unterschiedlichen Systemtherapeutika, insbesondere mit Biologika. Wie bereits an anderen Stellen der Diskussion angeführt, stellt die Auswertung der gesamten Psoriasis-Gruppe in gewisser Hinsicht eine Begrenzung dar. Für ergänzende Schlussfolgerung wäre u.a. eine Aufgliederung des Psoriasis-Kollektivs notwendig. Jedoch bekräftigen bzw. relativieren die analysierten und ausgewerteten Psoriasis-Ergebnisse einzelne in der bisherigen Literatur thematisierte Tendenzen und Erkenntnisse. Das Einschlusskriterium „schwere Psoriasis“ (PASI bzw. BSA > 10) und „Patientenalter jünger 45 Jahre“ stellen in dieser Studie gewissermaßen ein Selektionsbias dar. Deshalb soll darauf hingewiesen werden, dass die ermittelten Gruppenergebnisse vor allem für jüngere Patienten mit hoher Krankheitsaktivität gelten. Im Untersuchungsverlauf ist eine Stratifizierung der kardiovaskulären Risikofaktoren aus methodischen und forschungsstrategischen Gründen ausgeblieben. Folglich lassen sich mögliche Einflüsse von Adipositas, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus u.a. auf die CIMT oder EF nicht hinreichend präzise bestimmen.

5.6 Schlussfolgerung

Als Fazit lässt sich feststellen, dass eine schwere Psoriasis bei jungen Menschen mit langer Krankheitsdauer trotz systemischer Therapie und Besserung des klinischen Hauterscheinungsbildes das kardiovaskuläre System weiterhin negativ beeinflusst und

das kardiovaskuläre Risiko zunimmt. Ferner lässt sich die in der Literaturdiskussion formulierte Annahme, eine suffiziente Behandlung reduziere die Krankheitslast und habe gleichzeitig positive Effekte auf Komorbidität, mit unseren Beobachtungen in der gesamten Kohorte nicht verifizieren. Denn die mit Psoriasis assoziierten kardiovaskuläre Risikofaktoren Adipositas, Hypertonie sowie Diabetes mellitus stiegen trotz Systemtherapie in der Psoriasis-Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe deutlich weiter an. Zu Bedenken ist hier, dass die Patienten nicht über zehn Jahre mit der gleichen Therapie versorgt wurden. Um den Krankheitsprozess positiv zu beeinflussen bzw. zu stoppen, ist dies über eine Gewichtsreduktion i.A. erreichbar. Denn als Schlüsselinitiator triggert die Adipositas die Insulinresistenz, vaskuläre Inflammation, endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose. Ebenso notwendig ist eine enge und intensive medizinische Betreuung, wie sie z.B. das Team „Entzündliche Dermatosen“ der Hautklinik Mainz ermöglicht und durchführt. Überdies sind Patientenschulungen hinsichtlich einer gesunden Lebensführung mit engmaschigen Gewichtskontrollen hilfreich. Gewichtsreduktion verbessert das Therapieansprechen sowie die langfristige Wirksamkeit der Biologika, optimiert die Stoffwechselfparameter und reduziert die Krankheitslast (36, 118). Die Ergebnisse unsere Blutdruckauswertungen erfordern auch von Dermatologen ein regelmäßiges Hypertonie-Screening durchzuführen. Um anormale Blutdruckwerte vor allem von juvenilen Psoriatikern frühzeitig zu detektieren und angemessene präventive sowie therapeutische Interventionen zu initiieren. Ebenso verdeutlichen die Auswertungen der CIMT sowie der Echokardiographie die Notwendigkeit eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Dermatologie, Kardiologie und Angiologie zu fordern und zu fördern, um langfristig das erhöhte Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu mindern. Überraschenderweise zeigen die Regressionsanalysen deutlich schnellere Alterungsprozesse bei Psoriasis-Patienten und unterstreichen die in Literatur erwähnte verkürzte Lebenserwartung der Erkrankten um ca. 6 Jahre (164). Im Rahmen dieser Ergebnisse sind Überlegungen über die Etablierung neuer kardio- und angiologischer Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Psoriasis angezeigt. Ebenso könnten interdisziplinäre Gesundheitsschulungen bzw. individuelle Verhaltensänderungen (Rauch- und Alkoholverzicht, Ernährungsumstellung, sportliche Aktivitäten usw.) zur Risikominderung beitragen. Die in der Literaturdiskussion dargestellten, auf kurze Behandlungszeiträume bezogenen kardioprotektiven Effekte der Biologika-Gabe, werden von unseren langzeitorientierten Real-Life-Daten-Auswertungen nicht bestätigt. Denn die im Zehnjahresverlauf gewonnenen Ergebnisse verweisen darauf, dass die vaskuläre Inflammation sowie subsklerotischen Prozesse voranschreiten und

damit langfristig kardioprotektive Effekte gerade (!) nicht immer nachweisbar zu sein scheinen. Ähnliche Ergebnisse präsentiert die Übersichtsarbeit von Garshick et. al., die trotz TNF- α -, IL-17- sowie IL-12/23-Inhibition eine anhaltende vaskuläre Entzündungsreaktion über längere Beobachtungszeiträume dokumentiert (108) und bekräftigt damit unsere Ergebnisse. Wie in der Literatordiskussion (vgl. Kapitel 2.1) angemerkt, hat kardiovaskuläre Komorbidität einen hohen Impact auf die kumulierende Lebenszeitbelastung (CLCI). Unsere Datenauswertungen zeigen, dass junge Patienten mit schwerer Psoriasis trotz frühzeitiger Systemtherapie im zehnjährigen Beobachtungsverlauf physisch 10 Jahre älter sind als gleichaltrige Nicht-Psoriatischer. Offenbar nehmen mit zunehmender Schwere und Dauer der Erkrankung die Behandlungsmöglichkeiten („window of opportunity“) zur Verhinderung bzw. Reduktion von Komorbidität - selbst bei Systemtherapie - ab und irreversible Schäden können entstehen. Endgültige Überprüfungen und weitere Schlussfolgerungen in diesem Zusammenhang wären nur mit einer Vergleichsgruppe von Psoriasis-Patienten mit gleicher Krankheitsschwere und -dauer, aber ohne Systemtherapie möglich. Dies ist aus ethischen und juristischen Gründen unvertretbar. Jedoch wird immer deutlicher, dass ein verzögerter Behandlungsbeginn mit Biologika den Teufelskreislauf verstärkt und langfristig das Outcome der Patienten verschlechtert. So zeigen erste Ergebnisse der kürzlich durchgeführten randomisierten doppelblind Studie Guide, dass eine frühzeitige Therapie mit Anti-IL-23 (Guselkumab) bei kurzer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) zur frühen Remission mit schneller und starker Wirkung führt. Bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer (> 2 Jahre) verkürzt sich das Behandlungszeitfenster und reduziert sich der Therapieerfolg (165). Bedauerlicherweise verstreichen bei vorgängiger konventioneller Therapie oft unnötig wertvolle Jahre bis eine Biologika Behandlung begonnen wird. So zeigen Auswertungen einer niederländische Registerstudie von 2005 - 2015, dass die mittlere Erkrankungsdauer bei knapp 18 Jahre liegt bis Biologika eingesetzt werden (165). Hier wird die Notwendigkeit des Therapieansatzes „treat hard and early“ - eine Schlussfolgerung der Guide-Studie - nochmals deutlich und dient der Prävention vor kumulierender Lebenszeitbelastung.

Abschließend ist festzuhalten, dass die geschilderten Resultate der aktuellen Forschung sich in einzelnen Aspekten in unserer jungen Kohorte mit schwerer Psoriasis nicht vollständig bestätigen lassen. Vor allem, wenn es um die langfristigen Auswirkung biologischer Therapien auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck oder metabolisches Syndrom bei Psoriasis-Patienten geht, sind die vorhanden Daten limitiert (110, 122). Dies verdeutlicht die Relevanz der hier vorgelegten zehnjährigen

prospektiven Kohortenstudie in einem sehr jungen schwer betroffenen Patientenkollektiv und legt zugleich den Grundstein der Notwendigkeit weiterer Langzeitstudien vorwiegend bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer und erheblicher Krankheitsaktivität.

6 Zusammenfassung

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle Erkrankung und gilt nach heutigem Wissensstand als Systemerkrankung mit chronischer systemischer Entzündung. Die vollständige Klärung aller Pathomechanismen inklusive additiver Triggerfaktoren, die zur Psoriasis-Manifestation führen, steht noch aus.

Man weiß, dass die entzündliche Systemerkrankung eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren freisetzt, die im Blutkreislauf systemisch zirkulieren und langfristig über multiple Entzündungswege zu Komorbidität führen. Es scheint, dass Psoriatiker aufgrund überlappender proinflammatorischer Zytokine besonders stark von Atherosklerose und den damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen betroffen sind. Interessanterweise dokumentieren neuere Studienergebnisse eine Verbesserung des klinischen Hauterscheinungsbildes mit gleichzeitiger Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen, wenn Psoriatikern mit Systemtherapeutika wie Biologika behandelt werden. Wahrscheinlich führt die zielgerichtete Therapie zur simultanen Blockierung überlappender pathognomischer Zytokine und verbessert dadurch beide Pathologien. Diese protektiven Auswirkungen wurden bislang überwiegend in kurzen Behandlungszeiträumen nachgewiesen und die genauen Wirkmechanismen sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Um die Zusammenhänge zu klären, werden seit geraumer Zeit weltweit Real-Life-Langzeitdaten gefordert. Dabei soll gezielt geprüft werden, ob und inwieweit sich die Systemtherapie der Psoriasis auf Komorbidität und kardiovaskuläres Risiko auswirkt. Die vorgelegte Dissertation liefert geforderte Real-Life-Daten über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren und erfasst Auswirkungen einer schweren Psoriasis vulgaris auf Komorbidität, insbesondere auf das kardiovaskuläre System, unter Gabe von Systemtherapeutika. Dazu wurde eine Subkohorte von 25 jungen Patienten mit schwerer Psoriasis aus der Gutenberg-Psoriasis-Studie gebildet, die zum Baseline-Zeitpunkt (2010) jünger als 45 Jahre waren und in einem anschließenden Follow-up 2021 erneut untersucht wurden. Aufgrund der ausgeprägten Krankheitschwere erhielt der Großteil der Psoriasis-Kohorte bereits zur Baseline eine Systemtherapie wie Cyclosporin, Fumaderm, TNF- oder IL-17/23-Blocker. Im weiteren Untersuchungsverlauf wurden dann allen Psoriatikern bis zum Follow-up eine Systemtherapie verabreicht. Im Patientenkollektiv erstreckte sich die durchschnittliche Erkrankungsdauer bis zum Follow-up-Zeitpunkt auf 30 Jahre.

Der Untersuchungsschwerpunkt dieser Arbeit liegt v.a. in der kardialen und angiologischen Funktionsdiagnostik, die analog zur Gutenberg-Gesundheitsstudie durchgeführt

wurde und dabei Parameter wie Body-Mass-Index, Waist-to-Height-Ratio, Blutdruck, Ejektionsfraktion, Karotis-Intima-Media-Dicke oder Ankle-brachial-index bestimmt. Die randomisierte Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine 15.000 Studienteilnehmern umfassende rheinland-pfälzische Bevölkerungsstudie und bietet optimale Voraussetzung für eine nach Alter, Geschlecht, Komorbidität gematchte Kontrollgruppe. Nach einem vierfachen oversampling besteht die Kontrollgruppe aus 100 Probanden. Die generierten und ausgewerteten Daten der jeweiligen Gruppen wurden miteinander verglichen und analysiert. Eines der zentralen Ergebnisse unserer Datenauswertung dokumentiert eine deutliche Erhöhung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der jungen schwer erkrankten Psoriasis-Kohorte mit erheblichen Unterschieden gegenüber der Kontrollgruppe. War zu Beginn unserer Untersuchungen bei jüngeren Psoriasis-Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer lediglich die Komorbidität Adipositas auffällig, so kamen Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ II im Verlauf des zehnjährigen Untersuchungsintervalls hinzu. Als weiteres Ergebnis ist ein deutlicher Anstieg der klinischen Marker für subklinische Atherosklerose (wie Karotis-Intima-Media-Dicke) sowie für Herzinsuffizienz (wie Ejektionsfraktion und Linksventrikulärer enddiastolischer Druck) hervorzuheben. Besonders zu akzentuieren sind Ergebnisse einzelner Regressionsanalysen, die eine reduzierte Lebenserwartung bzw. schnellere Alterungsprozesse bei Psoriasis-Patienten mit zunehmender Erkrankungsdauer aufzeigen. Um jedoch die vollständige Potenzierungen der Komorbidität zu erfassen und zu prüfen, wäre eine Vergleichsgruppe mit gleicher Krankheitsschwere und -dauer, aber ohne Systemtherapeutika notwendig, was aus ethischen Gründen selbstverständlich nicht möglich ist. Unsere Resultate bestätigen keinesfalls einzelne Ergebnisse der aktuellen Forschungsliteratur, die - entgegen unserer Real-Life-Daten - eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos mit kardioprotektiven Effekten bei Psoriasis-Patienten unter Biologika Therapie beobachten.

Zusammenfassend unter Abwägung aller erhobenen Daten zeigt sich demgegenüber in unserem jungen Kollektiv mit schwerer Psoriasis - trotz systemischer Therapie - ein voranschreiten der Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es scheint, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die kumulierende Lebenszeitbelastung wächst und Behandlungsmöglichkeiten für die Regression physischer Komorbidität abnimmt. Unsere gewonnenen Ergebnisse und Erkenntnisse unterstreichen somit die Relevanz weiterer prospektiver Kohortenstudien, um klärende Antworten über Verlauf und Auswirkung von Komorbidität bei Psoriatikern zu finden.

7 Literaturverzeichnis

1. Fritsch P, Schwarz T. Einführung: Das Organ Haut und seine Krankheiten. Dermatologie Venerologie: Grundlagen Klinik Atlas. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 1-4.
2. Herrmann K, Trinkkeller U. Anatomie, Histologie, Physiologie. Dermatologie und medizinische Kosmetik: Leitfaden für die kosmetische Praxis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 3-30.
3. Lanna C, Mancini M, Gaziano R, Cannizzaro MV, Galluzzo M, Talamonti M, et al. Skin immunity and its dysregulation in psoriasis. *Cell Cycle*. 2019;18(20):2581-9.
4. Glitzner-Zeis E. 2019 [Available from: <https://medonline.at/10025455/2019/psoriasis-gefaesserkrankungenbiologika/#momitbiologikaeineatherosklerosebeipsoriatikerngleichmitbehandeln>].
5. Boehncke W-H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(579).
6. Gisoni P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol*. 2020;11:117.
7. Högenauer C, Häusler D, Pieringer H, Richter L, Funk M, Müllegger R, et al. Interdisziplinäres Management immunmedierter Erkrankungen – eine österreichische Perspektive. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2019;17(4):108-24.
8. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(7):662-79.
9. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(s2):S1-S104.
10. AMWF Online. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017 2017 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf].
11. Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, Yao X, Maradit Kremers H. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(3):286-92.
12. Hajiebrahimi M, Linder M, Hägg D, Berglind IA, McElligott S, Valgardsson VS, et al. Young patients with risk factors prevalent in the elderly - differences in comorbidity depending on severity of psoriasis: a nationwide cross-sectional study in Swedish health registers. *Clin Epidemiol*. 2018;10:705-15.
13. Medicine KOi. IL-17A-Blockade bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis 2019 [Available from: <https://keyopinions.info/downloads/il-17a-blockade-bei-mittelschwerer-bis-schwerer-plaque-psoriasis/>].
14. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *British Journal of Dermatology* 2020;182(4):840-8.
15. Fritsch P, Schwarz T. Erythematosquamöse/hyperkeratotische Hautkrankheiten. Dermatologie Venerologie: Grundlagen Klinik Atlas. 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 361-90.
16. Weltgesundheitsorganisation. Globaler Bericht zur Schuppenflechte 2016 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-ger.pdf>].
17. Hu SC-S, Lan C-CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10).

18. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of Dermatology*. 2010;146(8):891-5.
19. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1).
20. Cruz N, Brandão LS, Cruz S, Cruz S, Pires CAA, Carneiro FRO. Ocular manifestations of psoriasis. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2018;81(3):219-25.
21. Pinter A, Sarlak M, Zeiner KN, Malisiewicz B, Kaufmann R, Romanelli M, et al. Coprevalence of Hidradenitis Suppurativa and Psoriasis: Detailed Demographic, Disease Severity and Comorbidity Pattern. *Dermatology*. 2021;237(5):759-68.
22. Kjærsgaard Andersen R, Saunte SK, Jemec GBE, Saunte DM. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(2):216-20.
23. Gau SY, Preclaro IAC, Wei JC, Lee CY, Kuan YH, Hsiao YP, et al. Risk of psoriasis in people with hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:1033844.
24. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Medical Journal*. 2007;83(978):251-60.
25. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(10):2411-8.
26. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296(14):1735-41.
27. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *European Journal of Epidemiology*. 2004;19(3):225-30.
28. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis – neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2009;106(1-2):11-9.
29. World Health O. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization; 2016 2016.
30. Augustin M. Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk. In: Kimball AB, Linder MD, editors. *Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment*. 44: S.Karger AG; 2013. p. 0.
31. Augustin M, Glaeske G, H. K. Psoriasisreport 2021 [Available from: <https://www.tk.de/resource/blob/2105142/fcbbc585441b5652a0e64d7daeaa464b/hautreport-psoriasis-lang-data.pdf>].
32. Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020;100(3):adv00033 (80-86).
33. Staubach P, Wegner J. Psoriasis, Diff.-Diagnosen u. Subtypen. In: *Hautklinik und Poliklinik*, editor. *Dermatologie Skript 3ed*. Universitätsmedizin Mainz 2019. p. 85-91.
34. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *The Journal of Rheumatology*. 2010;85:2-10.
35. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):59.
36. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Celis R, Cañete JD. Update on Cardiovascular Risk and Obesity in Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:742713.

37. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5 Suppl 93):S14-9.
38. Eisert L, Augustin M, Bach S, Dittmann M, Eiler R, Fölster-Holst R, et al. S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen – Kurzfassung Teil 1. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(8):856-70.
39. Reich K, Augustin M, Gerdes S, Ghoreschi K, Kokolakis G, Mößner R, et al. Generalisierte pustulöse Psoriasis: Überblick zum Status quo und Ergebnisse einer Diskussionsrunde. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(6):753-72.
40. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2017;108(10):911-7.
41. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(18):4347.
42. Isac L, Jiquan S. Interleukin 10 promotor gene polymorphism in the pathogenesis of psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2019;28(3):119-23.
43. Wiegand C. Genetik. In: Elsner PU, Norgauer J, Bauer A, Boehncke WH, Goetze S, editors. *Psoriasis: Diagnostisches und therapeutisches Management*. Stuttgart Thieme; 2009. p. 71-80.
44. Lee EJ, Han KD, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(3):573-5.
45. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnette T, Paul C, Richard M-A, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(s3):30-5.
46. Blegvad C, Egeberg A, Tind Nielsen TE, Gislason GH, Zachariae C, Nybo Andersen AM, et al. Autoimmune Disease in Children and Adolescents with Psoriasis: A Cross-sectional Study in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(10):1225-9.
47. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(3):633-6.
48. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6):1475.
49. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K. Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt*. 2016;67(6):422-31.
50. Furue M, Kadono T. The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis. *Innate Immun*. 2019;25(6):337-43.
51. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111-9.
52. Lynn Ten Bergen L, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis—Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020;92(4):e12946.
53. Mrowietz U, Prinz JC. Psoriasis. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editors. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 677-702.
54. Duarte GV, Oliveira MdFSPd, Follador I, Silva TS, Carvalho EMdF. Diagnosis and underdiagnosis of comorbidities in psoriasis patients - need for a multidisciplinary approach. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):743-7.

55. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):242-8.
56. Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J, Härter M, von Kiedrowski R, Nast A, et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13(7):674-89.
57. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, Enk A, Luger T, Maaßen D, et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(6):389-400.
58. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour J-P, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(16):1551-60.
59. Freitas E, Blauvelt A, Torres T. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis. *Drugs*. 2021;81(15):1751-62.
60. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):13-8.
61. Burisch J, Eigner W, Schreiber S, Aletaha D, Weninger W, Trauner M, et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233781.
62. Słucznanowska-Głąbowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriasis. *J Clin Med*. 2021;10(19).
63. Stein Gold L, Papp K, Pariser D, Green L, Bhatia N, Sofen H, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with mild-to-moderate plaque psoriasis: Results of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;86(1):77-85.
64. Sonnet M. Psoriasis und atopisches Ekzem: JAK-Inhibitoren auf dem Vormarsch. *hautnah dermatologie*. 2021;37(4):67-.
65. Klein B, Treudler R, Simon JC. JAK-Inhibitoren in der Dermatologie – kleine Moleküle, große Wirkung? Übersicht über Wirkmechanismus, Studienergebnisse und mögliche unerwünschte Wirkungen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(1):19-25.
66. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(1):5-32.
67. Gerdes S, Mrowietz U, Boehncke WH. Komorbidität bei Psoriasis vulgaris. *Der Hautarzt*. 2016;67(6):438-44.
68. Belasco J, Wei N. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? *Rheumatology and Therapy*. 2019;6(3):305-15.
69. Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19886505-1759720X.
70. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Berretta M, Cacopardo B, Pellicanò GF, Nunnari G, et al. New generation biologics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. State of the art and considerations about the risk of infection. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(1):e14660.
71. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021;22(2):173-92.

72. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(2):345-52.
73. Kuhlmann I, Chin D, Rimbach G. Einleitung und Epidemiologie. In: Kuhlmann I, Chin D, Rimbach G, editors. *Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Atherosklerose*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2014. p. 1-2.
74. Lenzen-Schulte M. Schuppenflechte und Arteriosklerose: Plaquetherapie für Haut und Herz. *Deutsches Arzteblatt International*. 2019;116(20):A-1008.
75. Sajja AP, Joshi AA, Teague HL, Dey AK, Mehta NN. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(1234):1-10.
76. Peralta C, Hamid P, Batool H, Al Achkar Z, Maximus P. Psoriasis and Metabolic Syndrome: Comorbidities and Environmental and Therapeutic Implications. *Cureus*. 2019;11(12):e6369-e.
77. Körber A. Eine entzündliche Systemerkrankung: Mehr als Schuppen! Komorbiditäten der Psoriasis 2013 [Available from: https://www.der-niedergelassene-arzt.de/fileadmin/user_upload/zeitschriften/haut/Artikel-pdfs/2013/2013_1/HAUT_1-13_CME_Koerber.pdf].
78. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(1):68-73.
79. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovascular Research*. 2019;115(4):721-8.
80. Stebut E, Reich K, Thaci D, Koenig W, Pinter A, Korber A, et al. Secukinumab Reduces Endothelial Dysfunction in Subjects with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Over 52 Weeks: Results of the Exploratory CARIMA Study. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2018;2.
81. Hubert A, Seitz A, Pereyra VM, Bekeredjian R, Sechtem U, Ong P. Coronary Artery Spasm: The Interplay Between Endothelial Dysfunction and Vascular Smooth Muscle Cell Hyperreactivity. *Eur Cardiol*. 2020;15:e12.
82. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):588-98.
83. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1054-62.
84. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovascular Diseases*. 2004;18(4):346-9.
85. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. 2017;108(3):212-28.
86. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732-40.
87. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):100-16.
88. Hagendorff A, Stöbe S, Jurisch D, Tarr A, Pfeiffer D. Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date*. 2015;11:133-8.
89. Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-Media-Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2001;126(08):193-7.

90. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(1):18-31.
91. Klas M, Antwerpes F. Augmentationsindex o. J. [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Augmentationsindex>.
92. Planing P. Statistik Grundlagen 2022 [Available from: <https://statistikgrundlagen.de/ebook/chapter/regression/>.
93. Hemmerich W. StatistikGuru: Regression, Regressionsanalyse 2016 [Available from: <https://statistikguru.de/lexikon/regression-regressionsanalyse.html>.
94. Flandorfer P. Durchführung und Interpretation der Regressionsanalyse 2022 [Available from: <https://www.scribbr.de/statistik/regressionsanalyse/>.
95. Hedman K, Lindow T, Elmberg V, Brudin L, Ekström M. Age- and gender-specific upper limits and reference equations for workload-indexed systolic blood pressure response during bicycle ergometry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;28(12):1360-9.
96. Cain PA, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Allansdotter-Johnsson A, Friberg P, et al. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging*. 2009;9:2.
97. Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, Salgado-Boquete L. [Obesity - A Risk Factor for Psoriasis and COVID-19]. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(6):489-94.
98. Ko SH, Chi CC, Yeh ML, Wang SH, Tsai YS, Hsu MY. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
99. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(14):7499.
100. Koebnick C, Black MH, Smith N, Der-Sarkissian JK, Porter AH, Jacobsen SJ, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr*. 2011;159(4):577-83.
101. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2012;13(3):275-86.
102. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks: World Health Organization; 2009.
103. Hauner H, Bösy-Westphal A, Müller MJ. Definition – Klassifikation – Untersuchungsmethoden. In: Wirth A, Hauner H, editors. *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1-23.
104. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition Research Reviews*. 2010;23(2):247-69.
105. Moltre M, Pala L, Cosentino C, Mannucci E, Rotella CM, Cresci B. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR) e waist body mass index (wBMI): Which is better? *Endocrine*. 2022;76(3):578-83.
106. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360-5.
107. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(12):2484-90.

108. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(13):1670-80.
109. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*. 2019;10:3096.
110. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(6):797-806.
111. Caiazzo G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Frontiers in Immunology*. 2018;9.
112. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(12):e54.
113. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-9.
114. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(6):982-6.
115. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis:A Systematic Review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2015;19(5):450-6.
116. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacological Research*. 2008;57(4):290-5.
117. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor- α therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(3):341-4.
118. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Considerations for Systemic Treatment of Psoriasis in Obese Patients. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2016;17(6):609-15.
119. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(5):1124-7.
120. Emrich I, Kulenthiran S, Mahfoud F. Kardiovaskulärer Risikofaktor Hypertonie. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*: Springer; 2022. p. 1-11.
121. Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9):e19303.
122. Hu MY, Yang Q, Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020;45(7):836-40.
123. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Hypertension*. 2013;31(3):433-43.
124. Salihbegovic EM, Hadzigraphic N, Suljagic E, Kurtalic N, Sadic S, Zejcirovic A, et al. Psoriasis and high blood pressure. *Med Arch*. 2015;69(1):13-5.
125. Rosa D, Machado R, Matias F, Cedrim S, Noronha F, Gaburri D, et al. Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(3):348-53.

126. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321-8.
127. Ghiasi M, Nouri M, Abbasi A, Hatami P, Abbasi MA, Nourijelyani K. Psoriasis and increased prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):533-6.
128. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol.* 2010;37(2):146-55.
129. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(3):243-51.
130. Choi Y-J, Kim S-H, Kang S-H, Yoon C-H, Lee H-Y, Youn T-J, et al. Reconsidering the cut-off diastolic blood pressure for predicting cardiovascular events: a nationwide population-based study from Korea. *European Heart Journal.* 2018;40(9):724-31.
131. Kim DH, Cho IJ, Kim W, Lee CJ, Kim HC, Shin JH, et al. Elevated On-Treatment Diastolic Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in the Presence of Achieved Systolic Blood Pressure Targets. *Korean Circ J.* 2022;52(6):460-74.
132. Brown C, Terrell K, Goodwin R, Nathaniel T. Stroke Severity in Ischemic Stroke Patients with a History of Diastolic Blood Pressure Treated in a Telestroke Network. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(10).
133. Ortolan A, Ramonda R, Lorenzin M, Pesavento R, Spinazzè A, Felicetti M, et al. Subclinical atherosclerosis evolution during 5 years of anti-TNF-alpha treatment in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):158-61.
134. Dağdelen D, Karadağ AS, Kasapoğlu E, Wang JV, Erman H. Correlation of metabolic syndrome with serum omentin-1 and visfatin levels and disease severity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy.* 2020;33(6):e14378.
135. Oliveira AN, Simões MM, Simões R, Malachias MVB, Rezende BA. Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients: Clinical, Functional and Morphological Parameters. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(2):242-9.
136. Mazlin MB, Chang CC, Baba R. Comorbidities associated with psoriasis - data from the malaysian psoriasis registry. *Med J Malaysia.* 2012;67(5):518-21.
137. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacological Research.* 2017;122:1-7.
138. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20).
139. Kakarala CL, Hassan M, Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjala H, et al. Beyond the Skin Plaques: Psoriasis and Its Cardiovascular Comorbidities. *Cureus.* 2021;13(11):e19679.
140. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Advances in Therapy.* 2020;37(5):2017-33.
141. Cai J, Cui L, Wang Y, Li Y, Zhang X, Shi Y. Cardiometabolic Comorbidities in Patients With Psoriasis: Focusing on Risk, Biological Therapy, and Pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12.
142. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(S 01):S1-s7.
143. Piaserico S, Orlando G, Messina F. Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16).

144. Vebman JI, Choy A, Yao C. Review of the prevalence of cardiovascular and metabolic comorbidities of psoriasis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2020;4(2):112-8.
145. Institut RK. Diabetes mellitus o.J. [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_node.html].
146. Smokovski I. Auswirkungen von Diabetes-Komplikationen. Management von Diabetes in Ländern mit niedrigem Einkommen: Bereitstellung einer nachhaltigen Diabetesversorgung mit begrenzten Ressourcen. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 29-43.
147. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F, Suárez Nieto C, Mäkitie AA, Olsen KD, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiology and Therapy*. 2022;11(2):231-47.
148. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(9):1492-8.
149. Fabi M, Chessa MA, Panizza D, Dormi A, Gazzano A, Patrizi A, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk in Children: The Usefulness of Carotid Intima-Media Thickness. *Pediatric Cardiology*. 2022;43(7):1462-70.
150. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, et al. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(5):510-8.
151. Piros É A, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Szalai K, Galajda N, et al. Impact of Interleukin-17 Inhibitor Therapy on Arterial Intima-media Thickness among Severe Psoriatic Patients. *Life (Basel)*. 2021;11(9).
152. Del Porto F, Laganà B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46(7):1111-5.
153. Merola JF, McInnes IB, Deodhar AA, Dey AK, Adamstein NH, Quebe-Fehling E, et al. Effect of Secukinumab on Traditional Cardiovascular Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: Post Hoc Analyses of Pooled Data Across Three Indications. *Rheumatology and Therapy*. 2022;9(3):935-55.
154. Han JH, Park HE, Kim YH, Jung JH, Lee JH, Park YM, et al. Comparison of the risk of heart failure in psoriasis patients using anti-TNF α inhibitors and ustekinumab. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1502-4.
155. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(1):67-74.
156. Koppikar S, Colaco K, Harvey P, Akhtari S, Chandran V, Gladman DD, et al. Incidence of and Risk Factors for Heart Failure in Patients With Psoriatic Disease: A Cohort Study. *Arthritis Care & Research*. 2022;74(8):1244-53.
157. Gao N, Kong M, Li X, Zhu X, Wei D, Ni M, et al. The Association Between Psoriasis and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Front Immunol*. 2022;13:918224.
158. Khalid U, Ahlehoff O, Gislason GH, Kristensen SL, Skov L, Torp-Pedersen C, et al. Psoriasis and risk of heart failure: a nationwide cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(7):743-8.
159. Gorga E, Scodro M, Valentini F, D'Ortona R, Arisi M, Sciatti E, et al. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in young and healthy patients with psoriasis: A case-control study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(3):934.

160. Shang Q, Tam L-S, Yip GW-K, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK-M, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(7):1363-70.
161. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Ertl G, Störk S. Beurteilung der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz*. 2013;38(1):18-25.
162. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2539-50.
163. Michels G, Schneider T, Michels G, Schneider T, Hoppe U. Herzinsuffizienz. *Klinikmanual Innere Medizin*. 2010:111-26.
164. Kato S, Matsushima Y, Mizutani K, Kawakita F, Fujimoto M, Okada K, et al. The Stenosis of Cerebral Arteries and Impaired Brain Glucose Uptake by Long-Lasting Inflammatory Cytokine Release from Dermatitis Is Rescued by Anti-IL-1 Therapy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(10):2280-3.
165. Eyerich K, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*. 2021;11(9):e049822.

8 Anhang

Zeitplan

Untersuchungsraum 1	Aufklärung und schriftliche Zustimmung, körperliche Untersuchung, Erfassung der aktuellen Medikation, computergestütztes persönliches Interview Teil 1	35 Min.
Untersuchungsraum 2	FMD/FMC-Messung, ABI, Sonographie der Karotiden, Vascular Explorer, Pulstrace, Bodyplethysmographie	70 Min.
Untersuchungsraum 3	2D- und 3D- Echokardiographie, Elastographie der Leber	35 Min.
Untersuchungsraum 4	Messung der Puls- und Herzfrequenz in Ruhe, EKG, Blut- und Urinprobenentnahme, Anthropometrische Messungen, Photo- und Volumenplethysmographie	70 Min.
Fragebögen		15 Min.
Untersuchungsraum 5	Anlage 24 Stunden Blutdruck und EKG-Messung, computergestütztes persönliches Interview Teil 2	70 Min.
Gesamtzeit pro Patient		295 Min.

Abbildung 12: Überblick über den Studienablauf

9 Danksagung

In der elektronischen Form entfernt.

10 Tabellarischer Lebenslauf

In der elektronischen Form entfernt.